Série A, n° 4057
N° D'ORDRE : 4908

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Messah Sam ADJANGBA

Première Thèse

SYNTHÈSE DE QUELQUES LIGNANES NATURELS ET DE LEURS DÉRIVÉS

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 avril 1963 devant la Commission d'examen

MM. Ch. PRÉVOST : *Président*
A. KIRRMANN } *Examinateurs*
H. NORMANT }

PARIS
ÉDITIONS DU MUSÉUM
38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)
1965

Série A, nº 4057
Nº D'ORDRE : 4908

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Messah Sam ADJANGBA

Première Thèse

SYNTHÈSE DE QUELQUES LIGNANES NATURELS ET DE LEURS DÉRIVÉS

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 avril 1963 devant la Commission d'examen

MM. Ch. PRÉVOST : *Président*
A. KIRRMANN, H. NORMANT : *Examinateurs*

PARIS
ÉDITIONS DU MUSÉUM
38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (Vᵉ)
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen : M. ZAMANSKY

G. JULIA, T., Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
PRENANT, T., Anatomie et Histologie comparée.
GRASSE, T., Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST, T., Chimie organique.
WYART, T., Minéralo. et cristallo.
TEISSIER, T., Zoologie.
MANGENOT, T., Biologie Vég. (Orsay).
AUGER, T., Physique quantique et Relativité.
MONNIER, T., Physiologie Générale.
PIVETEAU, T., Paléontologie.
ROCARD, T., Physique (E.N.S.).
CARTAN, T., Mathématiques (E.N.S).
LAFFITTE, T., Chimie générale.
FAVARD, T., Géométrie supérieure.
COULOMB, T., Physique du globe.
M^lle COUSIN, T., Biologie Animale (SPCN).
CHRETIEN, T., Chimie minérale.
DRACH, T., Zoologie.
KASTLER, T., Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI, T., Génétique.
RIVIÈRE, T., Géologie S.P.C.N. & Sédim.
GAUTHERET, T., Biologie Vég. (P.C.B.).
LUCAS R., T., Recherches Physiques.
THOMAS A., T., Biologie cellulaire.
ARNULF, T., Optique appliquée.
MORAND, T., Physique Enseignement.
SOLEILLET, T., Physique (P.C.B.).
FORTIER, T., Mécanique Exp. des Fluides.
DANJON, T., Astronomie.
PETIT, T., Biologie maritime.
QUENEY, T., Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN, T., Embryologie.
EICHHORN, T., Botanique.
DE CUGNAC, T., Biologie Vég. (S.P.C.N.)
M^lle CAUCHOIS, T., Chimie Physique.
THELLIER, T., Physique du Globe.
CAGNIARD, T., Géophysique appliquée.
CHAMPETIER, T., Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER, T., Micropaléontologie.
JUNG, T., Pétrographie.
TRILLAT, T., Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN, T., Chimie organ. & struc.
JACQUINOT, T., Spectroscopie et Physique céleste (Orsay).
VASSY, T., Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES, T., Théories Physiques.
AMIEL, T., Chimie générale.
HOCART, T., Minéral. & Cristallo.
J.P. MATHIEU, T., Physique Optique.
COUTEAUX, T., Biologie animale (P.C.B.).
MAY, T., Zoologie (Orsay).
CHOQUET, T., Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN, T., Biologie végét. marine.
GUINIER, T., Physique des solides (Orsay).
JOST, T., Physiologie comparée.
FORTET, T., Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHARTZ, T., Calcul diff. et intégral.
CHOUARD, T., Physiologie végétale.
MALAVARD, T., Aviation (Tech. Aéron.).
BRELOT, T., Calcul. diff. et intégral.
NORMANT, T., Chimie organique.
BENARD, T. Chimie Minérale.
BUVAT, T., Botanique (E.N.S.).
DUGUE, T., Statistiques Mathém.
SOULAIRAC, T., Psychophysiologie.
ULRICH, T., Physiologie végétale.
MARÉCHAL, T., Optique théor. et appl.
KIRRMANN, T., Théories chimiques.
CHADEFAUD, T., Botanique.
M^lle LE BRETON, T., Physio. de la nutrit.
SALEM, T., Mathématiques générales.
LELONG, T., Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS, T., Anat. et Histol. compar.
EHRESMANN, T., Topologie Algébrique.
L'HÉRITIER, T., Biologie génér. (Orsay).
GRIVET, T., Radioélectricité (Ors.).
PONCIN, T., Mécanique Générale.
DUBREIL, T., Arithm. & Théorie des nombres.
QUELET, T., Chimie Organique.
SCHATZMANN, T., Astrophysique.
TERMIER, T., Paléontologie stratig.
ZAMANSKY, T., Mathémat. Générales.
LENNUIER, T., Physique (M.G.P.).
RIZET, T., Génétique.
ROUTHIER, T., Géologie appliquée.
M^me TONNELAT, T., Physique théorique.
DIXMIER, T., Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY, T., Chimie générale.
AIGRAIN, T., Électrotechnique gén.
BRUSSET, T., Chimie systématique
M. LÉVY, T., Physique théorique des Hautes énergies (Orsay).
M^me CHAIX, T., Chimie biologique.
M^me HUREL-PY, T., Biologie végét. (P.C.B.)
PIAUX, T., Chimie (M.P.C.).
BRUN, T., Mécanique théorique des fluides.
LEDERER, T., Chimie biologique.
M^me, DUBREIL T., Mathématique (Agrég.).
M^me LELONG, T., Mathématiques II (E.N.S).
BELLAIR, T., Géologie (S.P.C.N.).
COTTE, T., Physique électricité.
DUBOIS J.E., T., Chimie organique.
LAMOTTE, T., Zoologie (E.N.S).
MICHEL A., T., Chimie minérale (Orsay).
OLMER, T., Énergétique générale.
ROUAULT, T., Électricité (Orsay).
GAUTHIER, T., Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ, T., Chimie Physique.
BROSSEL, T., Physique atomique.
BUSER, T., Physiologie comparée.
CAMUS, T., Physiologie vég. B.M.P.V.
CASTAING, T., Physique II Thermod. (Orsay).
CURIEN, T., Minéralo et cristall.
MOYSE, T., Physiologie végt. Orsay.
NOIROT, T., Évolution des Êtres Org.
PANNETIER, T., Chimie générale.
POSSOMPES, T., Zoologie.
PULLMANN, T., Chimie quantique.
TEILLAC, T., Physique Nucl. et radioactivité.

Tonnelat, T., Biologie Physico-chim.
Ville, T., Économétrie.
Willemart, T., Chimie (P.C.B.).
Dode, T., Chimie (Orsay).
Francon, T., Physique (S.P.C.N.).
Glangeaud, T., Géographie Phys. & Géol. dynamique.
Godement, T., Mathématiques (M.P.C.).
Pisot, T., Tech. Mathém. de Phys.
Roch, T., Géologie.
Deny, T., Mathém. Géné. (Orsay).
Germain, T., Mécanique théor. des fluides.
Lucas G., T., Géologie.
Allard, T., Chimie Physique.
Berthelot, T., Phys. des particules fond.
Bricart, T., Météor. et Phys. de l'Atmosphère.
Mme Albe-Fessard, T., Psychophysiologie.
Friedel, T., Physique des solides (Orsay).
M. Julia, T., Études des molécules naturelles complexes.
Lender, T., Biol. Anim. S.P.C.N. Orsay.
Magat, T., Physico-chimie des radio éléments.
Mlle Quintin, T., Électrochimie.
Monod, T., Chimie du métabolisme.
Benoit, T., Physiol-anim. (Orsay).
De Possel, T., Analyse numérique.
Charlot, T., chimie analytique.
Lemée, T., Physiol Vég. B.M.P.V (Orsay).
Guérin, T., Chimie M.P.C. (Orsay).
Chatelet, M. T., Chimie P.C.B.
Jean, T., Physique nucléaire (Orsay).
Mattler, T., Physique S.P.C.N.
Bergerard, T., Zoologie (Orsay).
Bertein, T., Électronique (Orsay).
Bouissières, T., Chimie des radioélém. (Orsay).
Mme Couture, T., Thermodynamique et Mécan. Physique.
Ellenberger, T., Géologie des grandes régions du globe.
Franc, T., Biol. animale P.C.B.
Schnell, Botanique tropicale (Orsay).
Stolkowski, T., Physiologie végétale.
Acher, Chimie Biol. (Orsay).
Baudoin, Biol. animale P.C.B.
Beaumont, Biol. animale S.P.C.N.
Blamont, T., Géophysique ionosphère.
Bourreau, Botanique.
Curie D., Physique M.G.P.
Durand-Delga, T., Géologie.
Freon, T., Chimie organique (Orsay).
Heller, T., Physiol. végét.
Freymann, T., Recherches Physiques.
Guinochet, T., Biol. vég. S.P.C.N. (Orsay).
Rollet, T., Chimie minérale.
Mlle Josien, T., Chimie S.P.C.N.
Chevalley, T., Géométrie algéb. et théorie des groupes.
Arnoult, T., Électronique (Orsay).
Chapelle, T., Physique (Orsay).
Delange, T., Mathématiques I (Orsay).
Mlle Veil, Physiologie Générale.
Lwoff, T., Microbiologie.
Stestrunck, T., Mécan. Phys. & expérim.
Lacombe, T., Métallurg. des métaux nucléaires.
Brochard, T., Physique P.C.B. (Orsay).
Cabannes, T., Mécanique générale.
Lesieur, T., Mathématiques I (Orsay).
Mazet, T., Mécan. générale. (Orsay).
Caire, Géographie phys. et Géolog. Dynamique.
Comolet. T., Mécanique des fluides.
Coraboeuf, Physiologie animale (Orsay).
Delloue, Physique de l'exosphère.
Gorenflot, Botanique II (Orsay).
Houillon, Biol animale P.C.B.
Jullien J., Chimie SPCN (Orsay).
Malgrange, T., Technique Math. de la Physique (Orsay).
Olivier, Antropologie.
Nozeran, T., Botanique II (Orsay).
Blanc-Lapierre, T., Physique E.N.S. (Orsay.)
Chevaugeon, T., Botanique (Orsay).
Kahane, T., Mathématiques (Orsay).
Samuel, T., Mathémat. E.N.S. féminines.
Kourganoff, T., Astronomie (Orsay).
Thiry, T., Mécanique céleste.
Abeles, Physiques S.P.S.C.N.
Amat, Physique P.C.B.
Auboin, Géologie.
Mme Benoit-Gueutal — Physique Nucléaire. et radioactivité
Bougis Biologie marine (Villefranche-sur Mer).
Bruhat, T., Mathématiques M.P.C.
Brunn, T., Géologie histor. (Orsay).
Chabbal, Physique M.G.P. (Orsay).
Deheuvels, T., Mathématique Propé. (Orsay.).
D'Espagnat, Physique théorique, (Orsay).
Furon, Géologie S.P.C.N.
Tortrat, T., Calcul des Probabilités.
Cailleux, Géologie (S.P.C.N).
Magnan, T., Physique S.P.C.N.
Daudel, T., Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nucléaire.
Mlle Fourcroy, Biol. végétale S.P.C.N.
Mme Choquet-Bruhat, Mécan. Analyt. et mécan. céleste.
Mme Gans, T., Génétique.
Geneves, Biologie végétale P.C.B.
Guilbert, Physique (C.U.S. Orléans).
Hupe, Petrographie.
Hollande, T., Biologie générale.
Lions, T., Analyse numérique.
Maitte, Chimie P.C.B.
Meyer, Physique propédeutique
Nicolas, Géologie appliquée.
Panigel, Biologie générale.
Ravier, Pétrographie.
Roseau, T., Mécanique théorique des fluides.
Roubine, Électronique.
Silber, T., Chimie PCB.
Uebersfeld, T., Électronique.
Yvon, T., Théories Physiques.

Le Sécrétaire Général R. Poullain.

MÉMOIRES DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE
Série D. Sciences physico-chimiques. Tome I, fasc. 4. - P. 107-206

SYNTHÈSE DE QUELQUES LIGNANES NATURELS ET DE LEURS DÉRIVÉS

par

M. S. ADJANGBA

SOMMAIRE

	Pages
AVANT-PROPOS	108
INTRODUCTION	109
(A) — Généralités	109
1 — Structure	109
2 — Numérotation	111
3 — Stéréochimie	112
4 — Nomenclature	114
5 — Isolement	117
6 — Propriétés	118
a) Physiques	118
b) Chimiques	118
c) Physiologiques	119
(B) — Biogénèse des lignanes	124
CHAPITRE I — Historique des méthodes de synthèse des lignanes	132
CHAPITRE II — Synthèse des lignanes vrais : Galgravine et Galbacine	138
Partie théorique	138
Partie expérimentale	145
Conclusions	156
CHAPITRE III — Synthèse des Cyclolignanes : Galcatine et Isogalcatine	158
Partie théorique	158
Partie expérimentale	164
Conclusions	181
CHAPITRE IV — Synthèse de lignanes de la série des podophyllines : Diméthyl-rétrodendrine. Essais de transformation de celle-ci en Galbuline	183
Partie théorique	183
Partie expérimentale	190
Conclusions	199
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	200
BIBLIOGRAPHIE	203

AVANT-PROPOS

A la sortie de l'École Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon en 1956, nous nous sommes initié à la recherche scientifique tout d'abord au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Lyon puis au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences et de l'École de Médecine de l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie.

Le présent travail sur les lignanes, tout en étant le couronnement de ces six années d'initiation, a été effectué dans sa totalité au Laboratoire de Chimie du Muséum.

Pour la présentation, nous avons adopté un plan en cinq parties. La première partie groupe, sous le titre de Généralités, des paragraphes aussi divers que la structure, la numérotation, la stéréochimie, la nomenclature, l'isolement, les propriétés physiques, chimiques et physiologiques ainsi que la biogénèse des lignanes.

La deuxième partie (Chapitre I) fait l'historique des méthodes de synthèse de ces dérivés. Les trois autres parties (Chapitres II, III, IV) traitent respectivement la synthèse des lignanes vrais, des cyclolignanes et des lignanes apparentés aux podophyllines.

Avant d'en donner l'exposé, nous tenons à exprimer nos profonds sentiments de gratitude à M. le Professeur Charles Mentzer pour la bienveillante attention avec laquelle il a guidé nos recherches et à Mlle Denise Billet pour sa collaboration bénéfique. Nous sommes très reconnaissant au Dr Samuel Gurin, « Chairman » du département de Chimie biologique de l'Université de Pennsylvanie, ainsi qu'à ses collaborateurs, pour leur générosité et leur dévouement à notre égard lors de notre séjour dans leurs laboratoires.

Nos remerciements vont également à MM. les Directeurs du Centre National de la Recherche Scientifique et du Muséum National d'Histoire Naturelle pour l'aide matérielle qu'ils nous ont accordée au cours de ces travaux.

Nous n'oublions pas dans notre gratitude MM. les Professeurs de l'École de Chimie de Lyon pour leurs conseils et nos camarades de laboratoire pour leur aide sympathique.

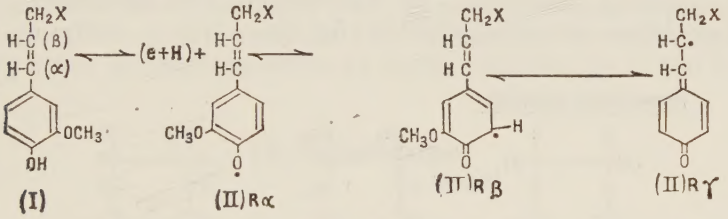
Qu'il nous soit permis de remercier chaleureusement M. le Professeur Ch. Prévost, qui a accepté de présider notre thèse, et MM. les Professeurs A. Kirrmann et H. Normant qui ont bien voulu être nos juges.

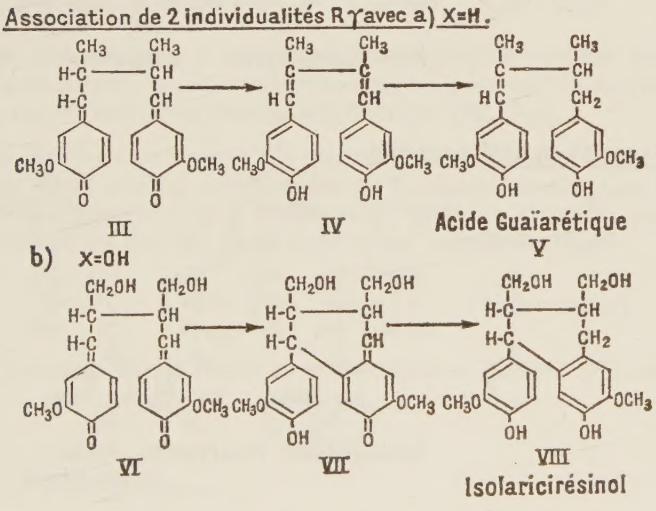
INTRODUCTION

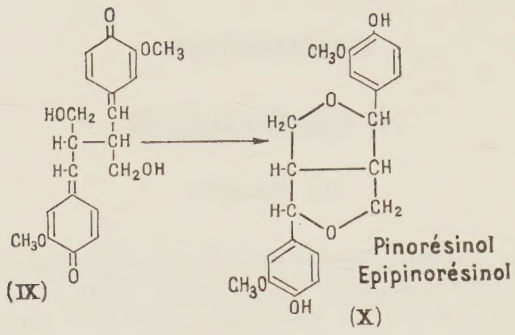
(A) GÉNÉRALITÉS

(1) Structure

Les lignanes constituent à l'heure actuelle un groupe homogène assez important de composés phénoliques dont l'unité structurale se ramène à C_6 C_3. Ce reste du phénylpropane forme la charpente des précurseurs de nombreux produits naturels, entre autres des flavonoïdes, des anthocyanes, des alcaloïdes et des lignines. Sa dimérisation par déshydrogénation donne le squelette de tous les lignanes naturels et synthétiques connus jusqu'à présent (1). L'association peut être interprétée par l'intermédiaire de radicaux libres (2) responsables de la formation d'une liaison entre les atomes de carbone au centre des deux chaînes latérales I — X (fig. 1).





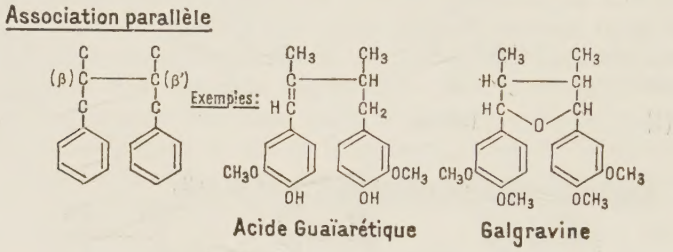


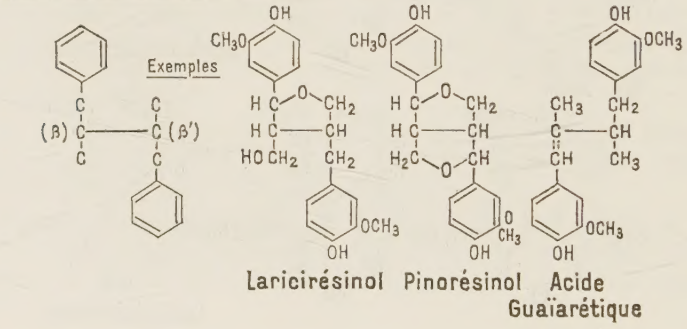
(Fig. 1)

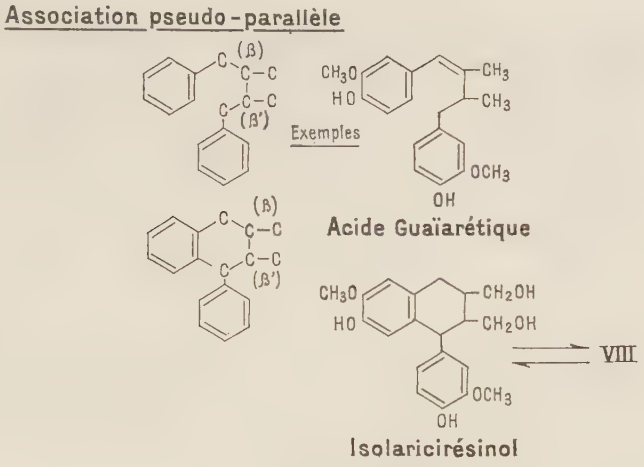
Cette liaison s'appelle « pont de lignane » et les deux atomes de carbone, en β du noyau phényle, qui y participent sont les « carbones du pont » (3).

On peut envisager trois dispositions relatives de ces chaînes au cours de la dimérisation :

a) Association parallèle ; *b*) Association anti-parallèle ;
c) Association pseudo-parallèle (fig. 2).







(Fig. 2)

Freudenberg et son école n'envisagent que deux types d'association, parallèle et anti-parallèle (4). Ce faisant, ils ont adopté un nouveau mode de représentation du noyau tétralinique (VIII) (fig. 1).

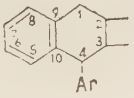
(2) Numérotation

Deux types de numérotation ont été utilisés dans la nomenclature des lignanes :

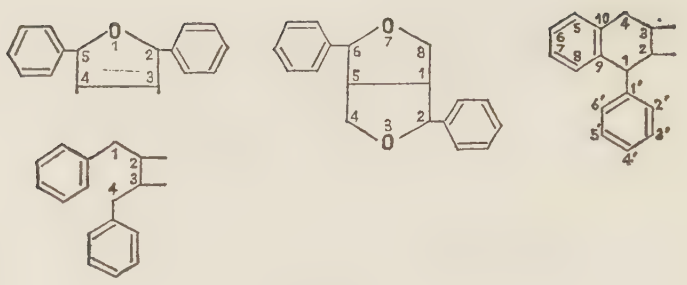
a) Celui qui consiste à envisager les phényles comme des substituants sur le noyau hétérocyclique oxygéné, ou sur le noyau tétralinique (*), ou enfin sur la chaîne aliphatique (fig. 3 *a*).

b) Celui de Freudenberg (4) qui met en évidence dans la numérotation les deux unités structurales en C_9 dont l'association engendre la molécule du lignane (fig. 3 *b*). Dans le présent travail, nous avons adopté suivant les cas les deux modes de numérotation.

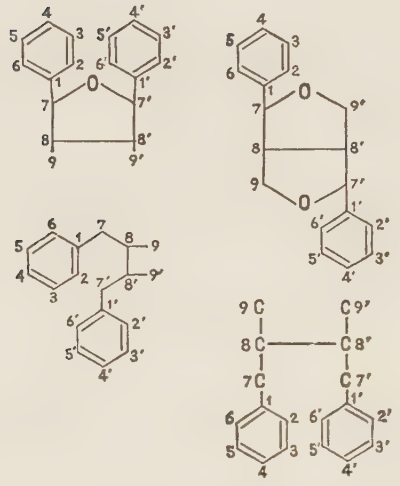
(*) Des auteurs préfèrent l'ordre de numérotation de Hartwell (1), c'est-à-dire :



L'usage en a été fait par endroits.



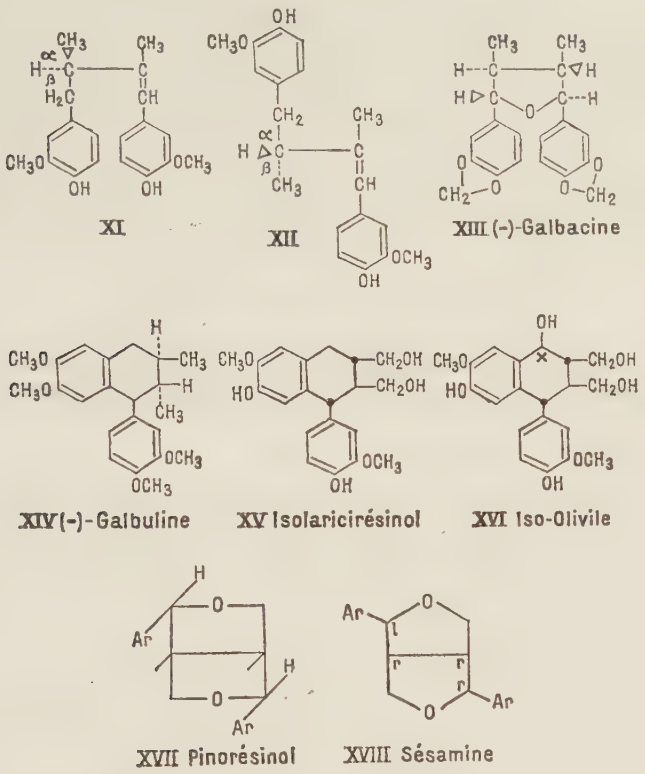
(Fig. 3 *a*)



(Fig. 3 *b*)

(3) **Stéréochimie :**

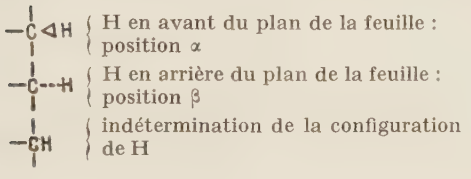
Le problème de la stéréochimie revêt une importance de plus en plus grande dans la chimie structurale et physiologique des lignanes (5). Nombreux sont les groupes de produits naturels où l'étude stéréochimique joue un rôle de premier plan. Dans le domaine des lignanes ces considérations stéréochimiques sont basées sur l'établissement de la configuration absolue de l'acide guaïarétique (V). Suivant les deux modes d'orientation parallèle et anti-parallèle, Freudenberg (4) propose pour cet acide les schémas XI et XII (fig. 4) :



(Fig. 4)

Configuration α et β.

Les atomes d'hydrogène ou les substituants hydroxyles tertiaires des carbones asymétriques qui sont dirigés en avant du plan de la feuille prennent la désignation α ; dans le cas contraire, c'est-à-dire quand ces substituants sont dirigés vers l'arrière du plan de la feuille, nous les désignons par β. La distinction entre ces deux configurations qui, soit dit en passant, adoptent la représentation contraire à la stéréochimie des stéroïdes (6), se fait par un petit triangle isocèle plein pour la liaison α et par une ligne brisée pour la liaison β, soit :



(Fig. 4) XI-XIII

Dans une chaîne ouverte comme celle de l'acide guaïarétique (XI et XII), un carbone asymétrique porte les deux types de liaisons. Dans un cycle au contraire, il n'en porte qu'une seule XIII. Cette considération stérique dans le cadre des lignanes émanant du groupe de Heidelberg n'est qu'une façon entre tant d'autres de représentation spatiale autour des carbones asymétriques. En effet les écoles anglaises, américaines, suédoises et françaises, etc... adoptent des signes différents pour exprimer les deux types de configuration. C'est ainsi qu'on trouve dans la littérature anglaise (7) les schémas suivants :

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-H(\alpha) \quad -\overset{|}{\underset{|}{C}}---H(\beta) \quad \text{XIV (fig. 4),}$$

alors que des écoles américaines et françaises se contentent très souvent d'un point ou d'une sphère pleine pour indiquer la configuration α, soit : XV $-\overset{|}{\underset{|}{\bullet}}(\alpha)$ (5*b*) (8).

Dans ce cas l'absence de la sphère indique la configuration β. L'école suédoise de Erdtman emploie également le même symbole avec une convention supplémentaire pour exprimer l'indétermination d'une configuration stérique, à savoir : $-\overset{|}{\underset{|}{C}}\times$. Ainsi l'iso-olivile est représenté par XVI (1).

D'aucuns préfèrent les formules en perspective où les liaisons α et β seront des lignes perpendiculaires en avant et en arrière du plan de la feuille, tel est le cas de Erdtman (1) pour le Pinorésinol XVII et du groupe de Mentzer (9).

Bruchhausen et Gerhard (10) n'hésiteront pas à employer la lettre *r* (rechts : à droite) pour la configuration α et la lettre *l* (links : à gauche) pour la configuration β (XVIII).

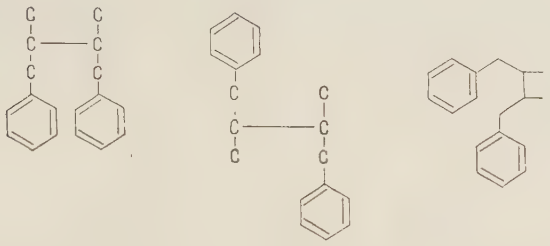
Enfin Freudenberg (4) nous propose pour une configuration systématique et absolue les lettres R (rectus) et S (sinister) (11). On peut noter pour finir que la rotation d'angle π d'une moitié de la molécule autour du « pont de lignane », dans le cas des structures à chaîne ouverte comme l'acide guaïarétique XI et XII, transforme les substituants de la moitié gauche en leurs correspondants « épi » et vice versa. Il s'ensuit une rétention de la configuration quand une telle transformation a lieu deux fois dans la même molécule.

(4) Nomenclature

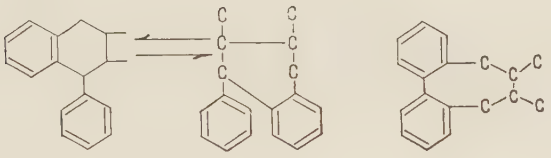
a) Classification des lignanes d'après leur structure

La différenciation que nous venons de faire entre les trois types d'association de monomères (C_6 C_3) en dimères $(C_6\ C_3)_2$ introduit une grande simplicité dans la nomenclature des lignanes. En effet

FREUDENBERG (4) propose la distinction de deux classes de lignanes d'après leur structure, à savoir : les lignanes vrais et les cyclolignanes (au lieu d'isolignanes) (fig. 5).



Structure des lignanes vrais. — *Ex.* : Olivile, Pinorésinol, Mataïrésinol, etc...



(FIG. 5)

Structure des cyclo- ou isolignanes. — *Ex.*: Iso-olivile XVI, Galcatine, α-Conidendrine, Schizandrine.

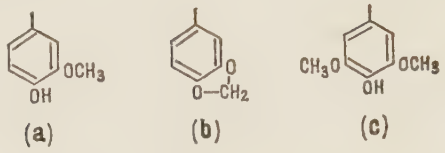
La différence majeure entre ces deux classes réside dans le fait que les cyclolignanes présentent deux atomes d'hydrogène de moins que les lignanes vrais et qu'ils possèdent en plus un noyau cyclique tétralinique (ou octanique pour le cas unique de la Schizandrine) à l'encontre des hétérocycles oxygénés ou des chaînes aliphatiques des lignanes vrais. Ceci nous amène à considérer comme vrais, tous les lignanes à chaîne non-cyclique ou à noyau lactonique isolé, ou à un système hétérocyclique oxygéné, ou encore à deux hétérocycles oxygénés accolés du type dioxa-3,7 bicyclo [3 — 3 — 0] — octane. Quant aux cyclolignanes, ils ont en général un noyau tétralinique isolé ou soudé à un groupement lactonique. Seule la Schizandrine est dotée d'un Cycloöctane dans ce groupe (12).

b) CLASSIFICATION D'APRÈS LES SUBSTITUANTS DU NOYAU BENZÉNIQUE

Sauf quelques exceptions, les deux noyaux benzéniques portent des substituants identiques. Dans de pareils cas, la nomenclature

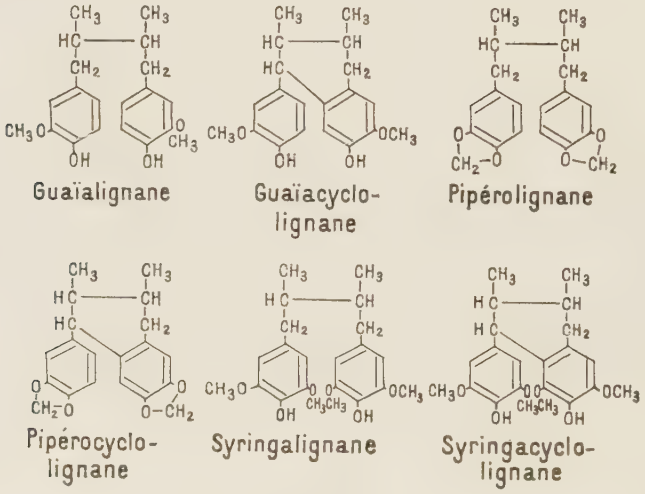
se trouve simplifiée. On remarque d'autre part que dans les deux éventualités, c'est-à-dire qu'il y ait une substitution identique ou non dans les noyaux benzéniques, trois types de groupements aryles (*) se retrouvent dans les lignanes naturels :

i) le reste méthoxy — 3 hydroxy — 4 phényle (*a*) (du gaïacol) ;
ii) le reste méthylène dioxy — 3,4 phényle (*b*) (de l'acide pipéronylique) ;
iii) le reste diméthoxy — 3,5 hydroxy — 4 phényle (*c*) (de l'acide syringique).



(Fig. 6)

L'association de ces substituants aux squelettes des lignanes vrais et des cyclolignanes nous permet d'avoir une classification plus élaborée, d'où une nomenclature plus pratique et élégante. C'est ainsi que sur la figure 7 ont été représentés un guaïalignane, un guaïacyclolignane, un pipéro- et un pipérocyclolignane, un syringa- et un syringacyclolignane.



(Fig. 7)

(*) Voir note du bas de la page 190.

Jusqu'à ce jour, 54 lignanes naturels ont été isolés et identifiés dans des espèces végétales différentes. La plupart sont essentiellement connus sous deux noms : un nom vulgaire qui rappelle l'origine botanique du lignane et une désignation classique basée sur la nomenclature internationale, c'est-à-dire le nom générique. Dans ce dernier cas les préfixes « époxy » au lieu d'« oxido » et de « bis-époxy » sont employés pour désigner les lignanes à squelette tétrahydrofurannique et bis-tétrahydrofurannique.

Quatre types de nomenclatures (4) se dégagent de cet exposé. Une première qui utilise le nom vulgaire de l'individualité considérée ; une seconde qui s'appuie sur les conventions internationales, une troisième qui émane de FREUDENBERG à la suite de l'introduction des configurations stériques α et β dans le domaine des lignanes ; enfin une dernière qui s'inspire des données établies dans le cadre général de la configuration systématique par CAHN, INGOLD et PRÉLOG (11) et des classifications structurales de FREUDENBERG.

Comme exemple, nous donnons les quatre nomenclatures possibles du lignane XIII.

1) *Nom vulgaire* : (—) — Galbacine.
2) *Nomenclature internationale* : Diméthyl-3,4 bis (méthylène dioxy-3,4 phényl) — 2,5 tétrahydrofuranne.
3) *Nomenclature de Freudenberg* : méthylène dioxy-(3,4)- (3′,4′) époxy-7,7′ lignane — α7. β8. β7′. α8′.
4) *Nomenclature d'après Cahn et Coll.* : Epoxy — 7,7′ pipérolignane (7 S. 8 S. 7′S. 8′S.)

On trouvera dans la suite de nos travaux que nos préférences vont indifféremment aux trois premières nomenclatures.

(5) Isolement

Il n'y a aucune méthode standard d'isolement des lignanes. Les techniques d'extraction varient suivant les cas. On peut cependant noter que les lignanes sont dans leur totalité des solides non entraînables à la vapeur d'eau et que peu d'entre eux résistent aux tentatives de sublimation ou de distillation à la température ordinaire ou sous pression modérément réduite (8-20 mm).

Les différentes parties des plantes, les bois et les résines constituent en général les sources d'extraction de ces produits et une gamme assez étendue de solvants ayant des polarités plus ou moins élevées, allant de l'hexane (pour le cas de la Véraguensine) (13) à l'alcool (pour la Galbuline, Galcatine, Galbacine et la Galgravine) (14) est utilisée dans cette opération. L'éther de pétrole dont la polarité est la plus basse des solvants courants a un usage très réduit ici (exemple de l'Asarinine) (1). La formation de phénates de sodium et de potassium très peu solubles dans les solutions de bases fortes ou dans l'alcool constitue un artifice d'isolement de certains lignanes

tels que l'acide guaïarétique et le Pinorésinol. Des opérations chimiques préliminaires sont nécessaires avant l'isolement de certains lignanes. Ainsi des glycosides de lignanes subissent l'hydrolyse acide ou enzymatique avant l'isolement de l'aglycone. La purification des produits bruts se fait dans la plupart des cas par simple cristallisation au moyen des solvants très variés. Néanmoins certaines impuretés n'arrivent à être éliminées que par chromatographie sur différents supports tels que l'alumine (cas de l'Otobaïne) (15) ou par préparation de dérivés tels que les acétates pouvant se séparer plus facilement à l'état pur.

(6) **Propriétés**

a) Physiques

Très peu de caractéristiques physiques sont à signaler pour les lignanes. En effet, étant tous des solides ils ont des points de fusion qui s'échelonnent sur environ 200 °C en allant de 64-65 °C (cas de l'Hinokinine) à 255-256 °C (cas de la Conidendrine). Quelques-uns sont polymorphes et exhibent des variations de points de fusion suivant les solvants de cristallisation. Ils sont presque tous optiquement actifs sauf l'acide Nordihydroguaïarétique et la Galgravine qui sont inactifs par compensation interne, et le Fagarol qui est inactif par compensation externe, étant un mélange équimoléculaire de ± Sésamine, autrement dit un racémique (4).

Le spectre UV n'est pas particulièrement caractéristique pour les lignanes dont la structure ne possède pas de doubles liaisons conjuguées aux noyaux aromatiques. Dans ce cas les spectres ressemblent à celui de la portion de la molécule renfermant le système aromatique. Par contre le spectre IR et la résonance magnétique nucléaire constituent à présent les méthodes physiques les plus remarquables pour la caractérisation et l'identification des lignanes.

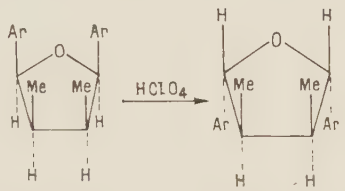
b) Chimiques

A part quelques réactions colorées générales servant à caractériser les lignanes ou certaines de leurs fonctions (actions de l'acide sulfurique concentré et du chlorure ferrique pour la fonction phénolique ou l'acide chromotropique pour la fonction dioxy méthylénique), trois groupes de réactions sont constamment employés dans l'étude des lignanes, savoir :

1) L'estérification et l'éthérification des fonctions phénols libres ; exemple : acétate, benzoate, éther méthylique et éthylique ;

2) Formation de dérivés de substitution dans les noyaux benzéniques ; exemple : dérivés bromés et nitrés.

3) Dégradation au moyen d'agents d'oxydation des chaînes carbonées conduisant à l'isolement des composés aromatiques bien définis ; exemple : oxydation chromique et permanganique ; réduction de Birch dans l'ammoniaque liquide avec un métal alcalin. Nombre de lignanes s'isomérisent très fréquemment au contact d'acide ou de base conduisant à des modifications structurales plus ou moins marquées. C'est le cas par exemple de la transposition acide des lignanes tétrahydrofuranniques en lignanes phénylnaphtaléniques, ou tout simplement de l'isomérisation de deux lignanes d'un même groupe, par exemple la Galgravine-cis en Galgravine-trans en présence de l'acide perchlorique (16).



XIXaGalgravine-cis XIXbGalgravine-trans

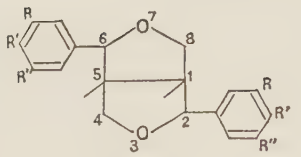
c) Physiologiques

Si les lignanes ne jouent apparemment aucun rôle essentiel dans les végétaux, il est maintenant certain qu'un petit nombre d'entre eux possèdent des propriétés physiologiques assez intéressantes. Nous passerons brièvement en revue les deux ou trois classes de lignanes naturels qui sont doués de telles propriétés.

1 — *Action synergique vis-à-vis des insecticides*

Un grand nombre d'entre eux possèdent la structure XX, soit di-aryl — 2,6 cis-dioxa — 3,7 bicyclo [3.3.0] octane (17). Ils ont fait récemment l'objet d'une étude systématique de la part de Hearon et Mac Gregor (18) qui ont enregistré les corps suivants :

d et *l* — Sésamine (XX*a*) ; *d* — Asarinine (XX*a* : également connu sous le nom d'isosésamine) ; *l* — Asarinine (XX*a*) ; pinorésinol (XX*b*) ; diméthyl pinorésinol (XX*c*) ; diméthyl épipinorésinol (XX*c*) ; Eudesmine (XX*c*) ; épieudesmine (XX*c*) ; phillyrine ; forsythine ; phillygénol ; gmélinol ; symplocosine ; symplocosigénol ; syringarésinol (XX*d*) et la Sésamoline.



XX

XX*a* : R, R′ = CH_2O_2 ; R″ = H
XX*b* : R = OCH_3 ; R′ = OH ; R″ = H
XX*c* : R = R′ = OCH_3 ; R″ = H
XX*d* : R = R′ = OCH_3 ; R′ = OH

La découverte, ces deux dernières années, de la Sésangoline et de l'Aschantine, autres lignanes appartenant à cette classe (19), porte leur nombre à 19. Parmi eux, seuls les diastéréoisomères Sésamine-Asarinine, Sésamoline et Sésangoline revêtent une importance en tant qu'agents synergiques vis-à-vis des pyréthrines (20) (21). Sans être eux-mêmes des insecticides, ils ont la propriété d'augmenter considérablement le pouvoir insecticide des pyréthrines.

L'espèce végétale qui les élabore est le Sésame, genre de Dicotylédones, cultivé de toute antiquité pour l'huile qu'on retire de ses graines. Plus de 33 espèces de « *Sesamum indicum* » ont été étudiées et ont révélé la présence de Sésamine et de Sésamoline. L'espèce *Sesamum angolense* (Welw.) a seule jusqu'ici révélé la présence des trois synergistes, Sésamine, Sésamoline et Sésangoline dans les proportions de 3,73 %, 2,69 % et 2,58 %. En prenant la Sésamine comme terme de comparaison, on a trouvé que l'activité synergique de la Sésamoline dans l'accroissement de la toxicité du *Pyrethrum* vis-à-vis des mouches est cinq fois celle de la Sésamine alors que l'activité de la Sésangoline ne l'est que trois fois (19*a*).

Relation entre structure et activité. — Du fait que ces corps de structure XX peuvent tous être isomérisés d'une façon réversible par une solution alcoolique d'acide chlorhydrique (à l'exception de la Sésamoline qui se décompose en Sésamol en milieu acide), on leur a donné la configuration cis au niveau des hydrogènes du « pont de lignane ».

En dehors de cette caractéristique commune sans répercussion sur les effets physiologiques, des études ont montré que le trait distinctif de la structure de ces synergistes est le groupement méthylène dioxy-3,4 phényle (21*a*) (22). Ainsi ceux des composés qui ont la structure XX mais ne possèdent pas le reste dioxyméthylénique ne sont pas doués de la propriété synergique vis-à-vis des *Pyrethrum*. La découverte du rôle primordial que joue ce substituant dans le groupe de lignanes XX pourvus d'activité physiologique a entraîné

sur le plan commercial le développement d'excellents synergistes tels que le butoxide, le sulfoxide, le n-propyloxide de pipéronyle ainsi que le cyclonène de propylène (21*a*).

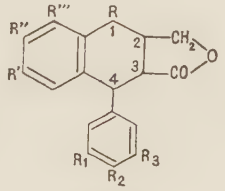
2 — *Action anti-tumorale et anti-microbienne.*

Il existe une autre catégorie de lignanes dont certains représentants possèdent des activités physiologiques importantes. Ce sont des phényltétralines. L'action des podophyllines contre les tumeurs cancéreuses expérimentales est bien connue (5*b*) (23).

Le principe actif du beurre d'Otoba extrait du fruit de *Myristica otoba*, utilisé localement en Colombie pour le traitement des maladies de peaux d'animaux domestiques, vient d'être identifié à un lignane phényltétralinique. Il s'agit de l'otobaïne.

i) Groupe des podophyllines.

Les podophyllines sont des phényltétralines dont la structure fondamentale est représentée par XXI.



XXI (*)

XXI *a* : R = OH R'R'' = CH_2 O_2
R''' = H R_1 = R_2 = R_3 = OCH_3
XXI *b* : R = H R'R'' = CH_2O
R''' = H R_1 = R_2 = R_3 = OCH_3
XXI *c* : R = OH R'R'' = CH_2O_2
R''' = H R_1 = R_3 = OCH_3 R_2 = OH
XXI *d* : R = H R'R'' = CH_2O_2
R''' = OH R_1 = R_3 = OCH_3 R_2 = OH
XXI *e* : R = H R'R'' = CH_2O_2
R''' = OH R_1 = R_2 = R_3 = OCH_3

A présent la liste de celles d'entre elles qui sont connues pour leurs effets anticancéreux compte environ cinq représentants dont

(*) Numérotation de Hartwell (1).

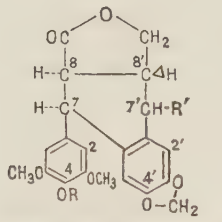
la podophyllotoxine XXI*a*, la désoxypodophyllotoxine XXI*b*, la déméthylpodophyllotoxine XXI*c*, l' α-peltatine XXI*d* et la β-peltatine XXI*e*. Un sixième représentant probable vient d'être isolé et identifié par Polonsky et ses collaborateurs (24*b*). Il s'agit de la déméthyl-4 déhydroxy-7′ podophyllotoxine (XXII*a*). La chimie de ces lignanes à fonction lactonique, inhibiteurs de cancer, a été traitée tout récemment dans un chapitre spécial par Hartwell et Schrecker (25). Ils proviennent d'une variété importante de conifères du genre *Podophyllum* dont la Savine, qui renferme à la fois des lignanes antitumoraux (ex. la podophyllotoxine) et des lignanes sans activité antitumorale (ex. la picropodophylline et la Savinine) (26). La désoxypodophyllotoxine a été trouvée entre autres dans les aiguilles de *Juniperus silicicola* (famille de *Pinaceae*) (27). La déméthylpodophyllotoxine et la podophyllotoxine se trouvent entre autres dans la résine de *Podophyllum emodi* (*Podophyllum indicum*), et produisent l'hémorragie et la nécrose du Sarcome 37 des souris (28*a*). Une drogue appelée « podophylline », que l'on trouve dans le commerce en tant que purgatif et dont le principe actif serait vraisemblablement la podophyllotoxine, a également des actions inhibitrices sur les cellules tumorales (1) (*). Enfin l'α et la β peltatines dont les relations structurales sont analogues à celles de la déméthylpodophyllotoxine et de la podophyllotoxine, se trouvent dans les résines de *Podophyllum peltatum*, tel *P. peltatum* L., type américain (30). Chacune des deux formes α et β existe sous deux variétés diastéréo-isomères A et B. La première étant active et la seconde inactive vis-à-vis des tumeurs cancéreuses, tout comme la podophyllotoxine active et la picropodophylline inactive (1).

Relation entre structure et activité. — Outre la structure de base XXI que l'on retrouve chez nombre de corps de cette série malheureusement dénués de toute activité antitumorale ou fungicide (**), il faut faire appel à des considérations stériques indispensables qui seules justifient la propriété physiologique exceptionnelle dont jouissent les podophyllines. Schrecker et collaborateurs (5*b*) (31) ainsi que Cisney *et al.* (5*a*) associent à la forme XXI la configuration trans-(2,3) cis-(3,4) pour justifier toute action physiologique de ces corps. Selon Hartwell et Polonsky (24) un tel arrangement stérique caractérise la série « Toxine » (XXII*a*) qui groupe les podophyllines physiologiquement actives à l'encontre de leurs épimères non actifs qui forment la série « Picro » (XXII*b*). Hartwell et Schrecker pensent que les individualités qui appartiennent

(*) Une autre activité physiologique intéressante de la podophyllotoxine a été enregistrée récemment. Il s'agit de l'action fungicide vis-à-vis du *Microsporum audouini* (29), champignon de la teigne.

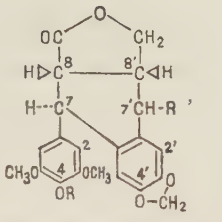
(**) Il n'est pas encore prouvé s'il s'agit en réalité d'une activité fungicide ou fungistatique.

aux deux séries ne sont pas de simples épimères mais des diastéréoisomères différant essentiellement au niveau du carbone C-3 (24*a*).



XXII a (série "toxine")

R′ = OH ou H
R = H ou CH_3



XXII b (série "Picro")

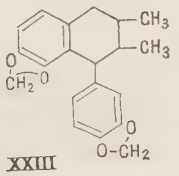
R′ = OH ou H
R = H ou CH_3

Plusieurs (5*a*) se sont attaqués sans succès apparent au problème d'épimérisation de la série picro en série toxine. Peut-être que ce problème sera mieux étudié dans l'avenir d'une façon systématique, permettant ainsi la récupération d'une quantité appréciable de podophyllines jusque-là physiologiquement inactives (1). Nous pensons à ce propos à la picropodophylline et à son glucoside, inactifs même à haute dose (5*a*) (28).

ii) *Groupe des otobaïnes.*

Des études faites par plusieurs auteurs (32) (33) (15), il ressort que l'otobaïne ne constituerait que l'un des principes actifs du beurre d'otoba. La toute dernière publication sur la nature exacte de la structure de ces lignanes (15) nous en donne au moins trois constituants dont le squelette de base serait celui de l'otobaïne XXIII.

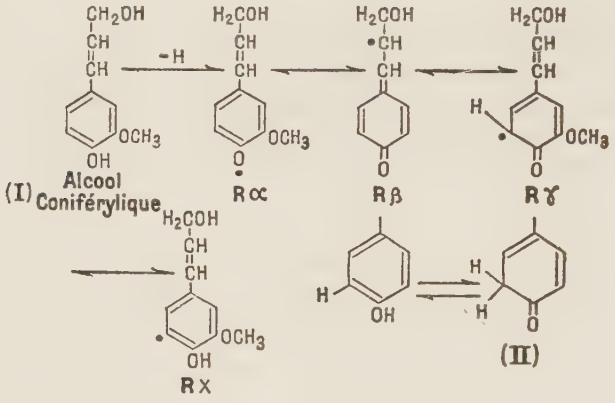
Les deux autres constituants seraient l'hydroxyotobaïne dont la structure aurait en plus de XXIII un hydroxyle tertiaire situé soit en α ou en β d'un noyau aromatique et une iso-otobaïne dont la configuration exacte n'est pas encore connue. Au fur et à mesure que la chimie des lignanes progressera, il va sans dire que de nouveaux spécimens médicinaux verront le jour. La proportion à l'heure actuelle des lignanes naturels doués d'une quelconque activité physiologique est assez importante : au moins 12 sur 54 dont 6 ou 7 dans le groupe des podophyllines, 4 dans celui des sésamines et au moins 1 dans le groupe de l'otobaïne.



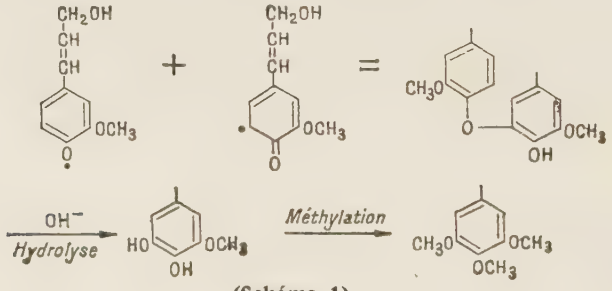
XXIII

B. — BIOGENÈSE DES LIGNANES

Nos connaissances dans le domaine de la biogénèse des lignanes sont dues aux travaux remarquables de Freudenberg, de Erdtman et d'autres pionniers. Nous devons reconnaître avant tout que le mécanisme biogénétique des lignanes n'est pas le même que celui des lignines (34). Les différentes investigations ont abouti entre autres à l'établissement sans équivoque de l'unité structurale en C_6C_3 des lignanes et des lignines (1) (2), à l'élucidation sur une base hypothétique du mécanisme de formation des formes mésomères de radicaux libres Rα, Rβ et Rγ et aux différents modes de leurs associations. L'existence probable d'individualités radicalaires et tautomères autres que Rα, β, , a été suggérée. Il s'agit par exemple de Rx et de (II) (35).

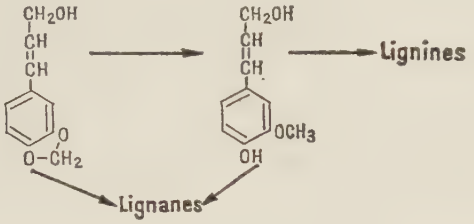


Le mécanisme de formation d'éthers aryliques d'où pourraient dériver les éthers méthyliques correspondants, a été élaboré suivant le schéma 1 qui n'est qu'un appoint au phénomène assez courant d'hydroxylation chez les produits naturels (35) (36).

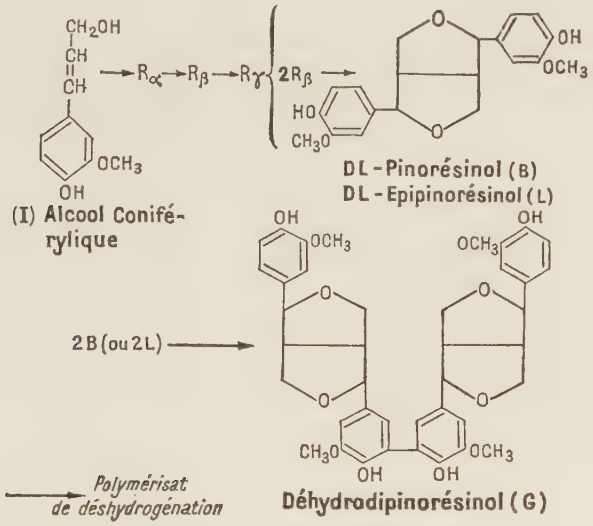


(Schéma 1)

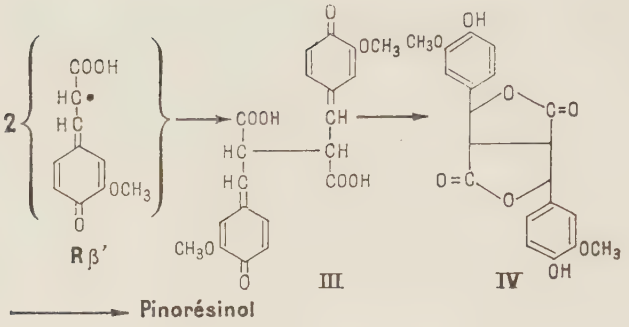
Le processus d'interconversion du guaïalignane en pipérolignane a été clarifié d'après les formules suivantes :



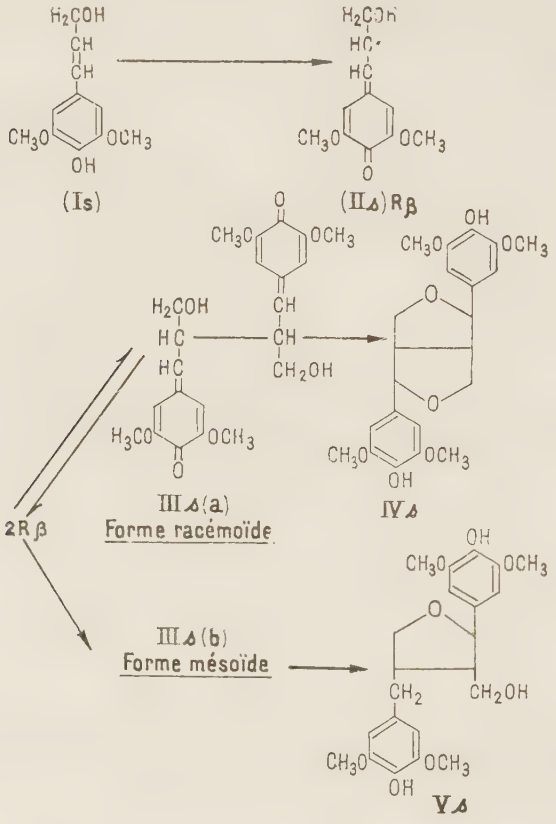
Les détails des différents travaux nous confirment cependant qu'il n'y a que quelques cas où l'on peut envisager un certain nombre de lignanes, en particulier ceux du groupe de dioxa-3,7 bicyclo- (3.3.0.) octane, comme produits intermédiaires dans la formation des lignines (2) (37). Le cas du pinorésinol a été étudié *in vivo* et *in vitro*. Le précurseur, l'alcool conifĕrylique (I) subirait les transformations suivantes *in vitro* (2) (38) :



Erdtman (1) et Cartwright (39) pensent que le couplage β-β se ferait avec formation *in vivo* d'un acide carboxylique du type III suivie de l'addition convenable des ions carboxylates sur les systèmes quinone méthide en donnant intermédiairement IV dont la réduction conduirait au pinorésinol, soit :



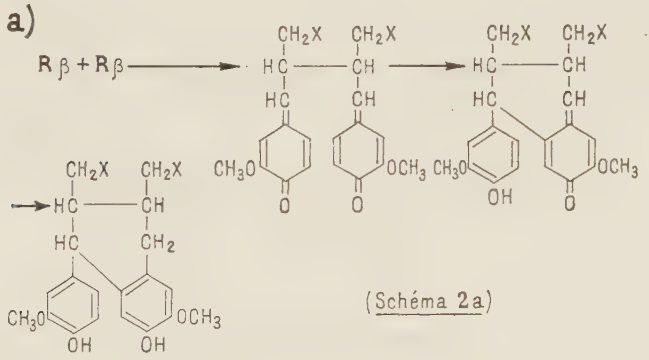
Le cas du Syringarésinol a été étudié également à fond. Il ressort des études *in vitro* que l'introduction d'un méthoxy en position 5 du noyau phényle du précurseur, l'alcool sinapique (I_S) ou la syringine, limite le cours des transformations. Ainsi l'alcool ou son glucoside



ne peut conduire qu'au lignane sans aller jusqu'aux polymérisats de déshydrogénation. L'obtention d'un polymérisat mixte n'est possible qu'en présence de l'alcool conifé rylique ou la coniférine dont la position 5 du noyau phényle est libre. Ce cas isolé de l'acide sinapique nous indique clairement le rôle primordial que joue dans la polymérisation la position 5 non occupée du phényle de l'unité structurale en C_3C_3.

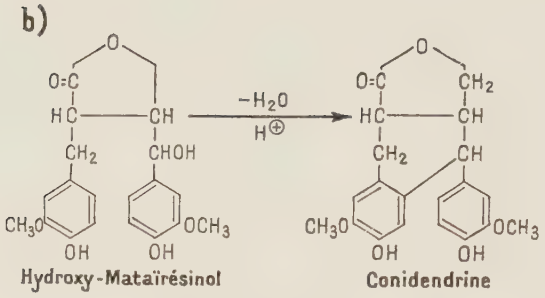
Pour la formation du polymère mixte, les auteurs pensent que le radical II*s* réagit avec toutes les formes mésomères de l'alcool conifé rylique à l'état radicalaire. Cette constatation vient du fait que les conditions stériques des formes intermédiaires influent beaucoup sur l'élaboration d'un type quelconque de lignane. Ainsi Freudenberg a trouvé (38) que le radical alcool déhydroconifé rylique peut réagir sous plusieurs formes, alors que seule la forme quinone méthide II*s* asymétrique participe à la suite des réactions après la déshydrogénation de l'alcool sinapique. Cette quinone méthide se stabilise en donnant le syringarésinol IV*s* après avoir passé par l'intermédiaire III*s* (*a*) racémoïde. En passant au contraire par un état intermédiaire III*s* (*b*) mésoïde, la stabilisation de la quinone méthide donnerait un composé tétrahydrofurannique V*s*. Nous reconnaissons ici le cas de la biosynthèse du laricirésinol.

L'origine des cyclolignanes ne fait plus aucun doute. Nous pensons en effet qu'ils proviennent des mêmes intermédiaires que certains lignanes vrais dont ils ne diffèrent d'ailleurs que par un degré d'oxydation. Freudenberg (40) préconise le schéma de réactions suivant pour expliquer leur formation, X étant H ou OH :



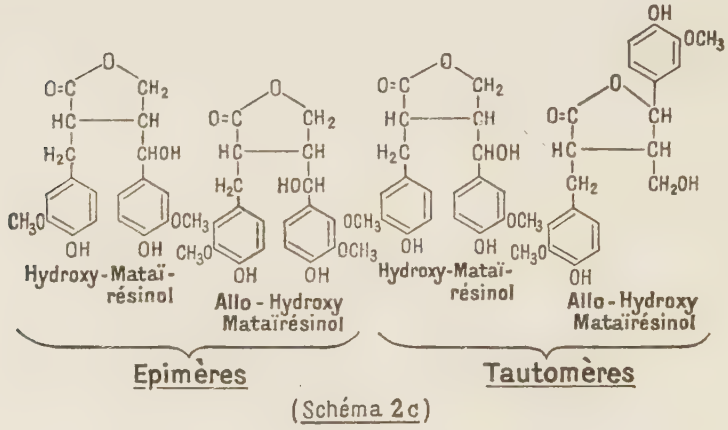
(Schéma 2a)

Loin d'être une simple vue de l'esprit, ce mécanisme a été vérifié *in vivo*. L'auteur (38) (41) a trouvé que la transformation de l'hydroxymataïrésinol en conidendrine a lieu dans les pins (schéma 2*b*).



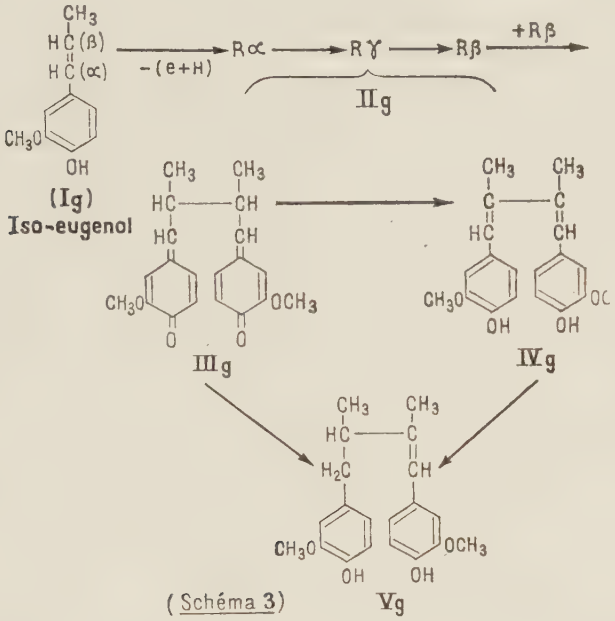
(Schéma 2b)

Une telle découverte de cyclisation n'a néanmoins pas permis, du moins pour le moment, de résoudre le problème de la forme isomère correcte de l'allohydroxy-mataïrésinol par rapport à l'hydroxy-mataïrésinol (schéma 2*c*). Seraient-ils des épimères ou des tautomères ? (34).



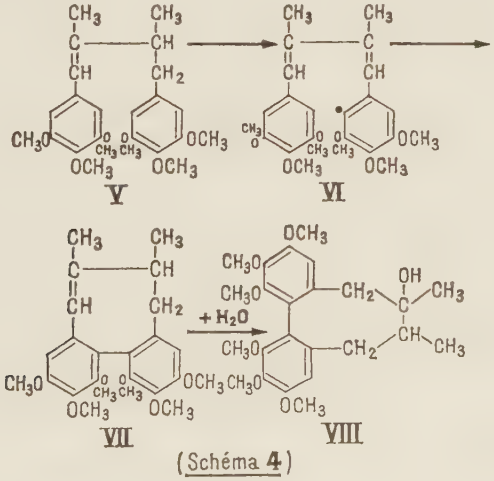
(Schéma 2c)

L'exemple de l'acide guaïarétique, premier représentant de la série des lignanes vrais, mérite d'être mentionné en bonne place au point de vue étude biogénétique. La suite des transformations I_g — V_g, imaginée par ERDTMAN (1) à partir de l'Isoeugénol (I_g), indique la voie biosynthétique probable de l'acide guaïarétique (V_g) et de ses homologues de la résine du *Guaïacum*, tels que l'acide dihydroguaïarétique et des dérivés hydroxylés en α ou β (schéma 3).



(Schéma 3)

Nous venons ainsi de passer très brièvement en revue la biosynthèse des principaux types de lignanes connus jusqu'à ce jour. Force nous reste maintenant de spéculer sur le mécanisme probable de la biosynthèse de quelques lignanes à caractère particulier. Nous notons à ce propos le cas de la Schizandrine VIII. Son origine serait vraisemblablement analogue à celle de l'acide guaïarétique, comme il est détaillé dans le schéma 4 :

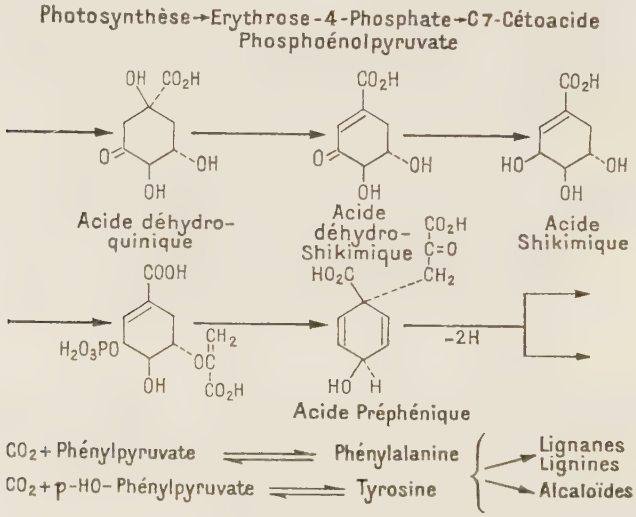


(Schéma 4)

L'existence de l'espèce radicalaire VI est conforme au type R_x préconisé par FREUDENBERG.

Il convient de préciser à nouveau que l'existence de tous les radicaux libres mentionnés jusqu'à présent n'est qu'hypothétique. Nul n'a en effet fourni à notre connaissance une preuve concrète de leur formation. Selon FREUDENBERG, leur trop grande dilution et leur durée d'existence par trop courte n'ont pas favorisé leur isolement et leur caractérisation certaine (42). On a, par contre, su isoler et identifier un certain nombre de systèmes enzymatiques, à savoir : enzymes, coenzymes et cofacteurs qui provoquent et contrôlent jusqu'à leur terme les réactions biogénétiques des lignanes. Il s'agit surtout de la glucosidase qui libère parfois les aglycones, précurseurs en C_6C_3, de leurs combinaisons glucosidiques et la peroxydase qui joue le rôle d'oxydant ou de déshydrogénase dans la toute première étape de la biosynthèse des lignanes.

Plusieurs corps en C_6C_3 ont été envisagés comme précurseurs des lignanes, des lignines et de nombre d'autres produits naturels. Dans le cas particulier des lignanes et des lignines il semble que l'acide phényl-pyruvique ou la phénylalanine soient les précurseurs les plus probables. Leur origine ne fait plus aucun doute. Nous pensons, avec d'autres auteurs, qu'ils proviennent des sucres élaborés par photosynthèse, dans les microorganismes et dans les plantes supérieures (36). Un tableau synoptique (schéma 5) résume la suite des transformations qui conduit à ces deux précurseurs importants.



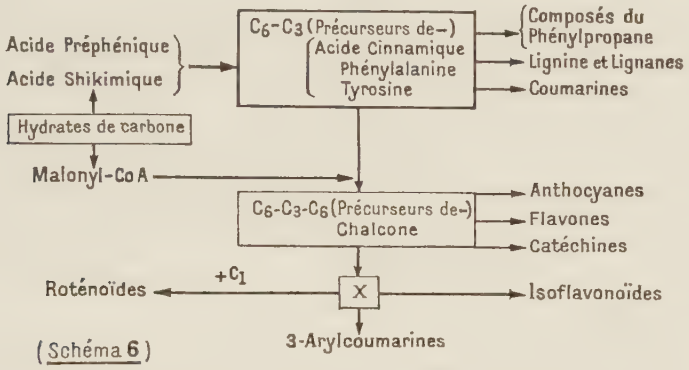
(Schéma 5)

Biosynthèse des composés aromatiques via l'acide préphénique.

Ce processus a été complètement élucidé grâce aux mutants de micro-organismes (43) (44). Ce schéma ne trace que l'une des deux voies possibles de la biogénèse des précurseurs aromatiques en C_6C_3.

L'autre voie, qui n'intervient probablement pas dans la biogénèse des lignines, impliquerait, l'acétate comme unité élémentaire. Cette unité structurale en C_2 peut engendrer de longues chaînes aliphatiques à l'instar du processus d'anabolisme des acides gras par l'intermédiaire des acides β-cétoniques. Ces chaînes aliphatiques peuvent se cycliser en des noyaux aromatiques hydroxylés de préférence en méta. Nos connaissances quant aux intermédiaires que comporte cette deuxième voie biosynthétique sont très limitées (45).

Pour saisir la valeur de l'étude biogénétique des lignanes, il nous suffirait de faire une brève allusion aux rapports biogénétiques qui existent entre les lignanes et d'autres produits naturels, tels que les lignines, les alcaloïdes et les flavonoïdes, etc... Ces rapports, comme nous les connaissons à l'heure actuelle (46), peuvent être schématisés comme suit (schéma 6) :



Rapports biogénétiques entre lignanes et autres produits naturels.

Le tableau sur la biogénèse des lignanes étant ainsi sommairement brossé, nous remarquerons en terminant que les lignanes ont été localisés dans toutes les parties des plantes, en particulier dans la zone des cellules vivantes, dite le cambium, entre l'écorce et le bois, et dans le bois lui-même. Ils accompagnent presque toujours les lignines avec lesquelles ils forment un mélange connu sous le nom de « lignines natives » de Brauns (34) (47).

Chapitre I

HISTORIQUE DES MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES LIGNANES

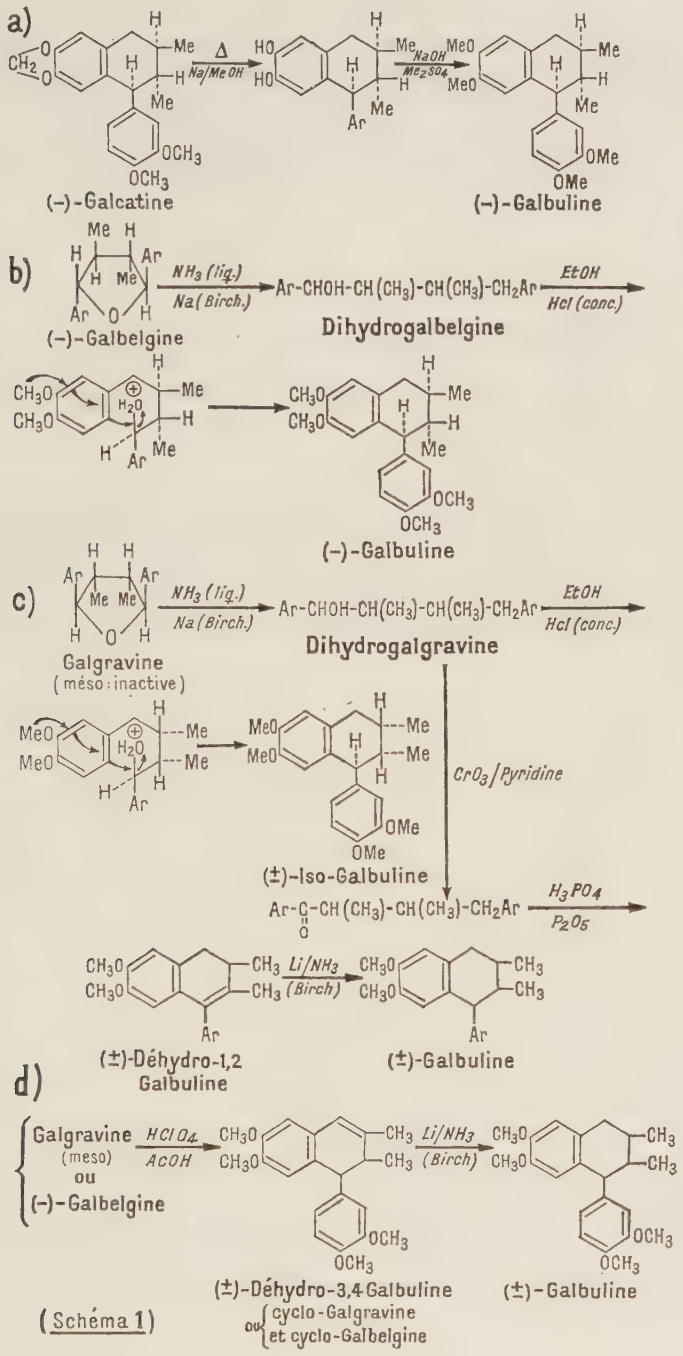
Avant d'exposer les résultats de nos travaux expérimentaux, il convient de donner un aperçu général des différents aspects qui relèvent du domaine de la synthèse des lignanes.

D'une façon générale, cette synthèse pose d'énormes problèmes aux organiciens qui s'y intéressent. Au départ, un choix entre synthèses totales et partielles s'impose. A cela viennent s'ajouter les préoccupations concernant l'élaboration d'individualités ayant leurs deux noyaux phényles identiquement substitués ou non. Enfin, la nécessité d'édifier des stéréoisomères ayant un pouvoir rotatoire donné se dégage de la structure à réaliser.

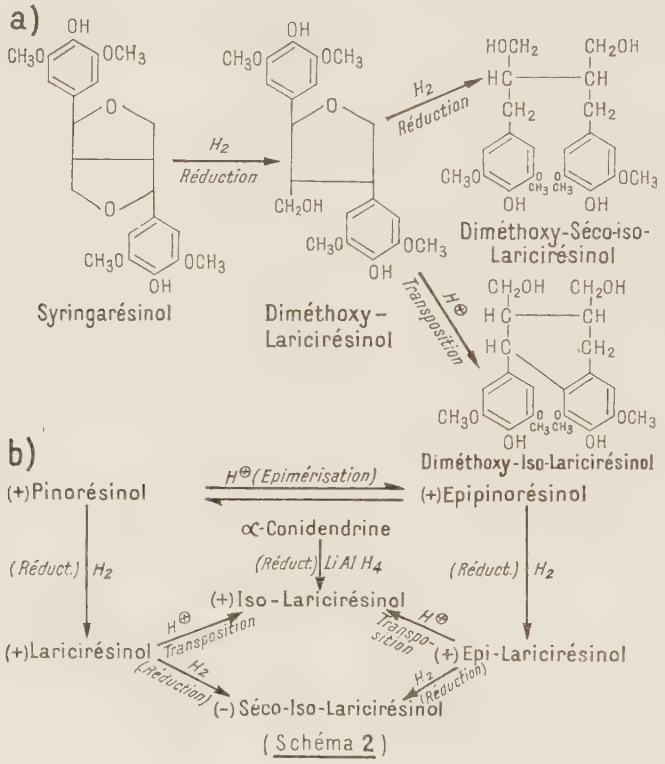
Dans l'ensemble, la préparation de lignanes a été abordée du côté le plus facile, c'est-à-dire que les différents auteurs ont cherché le plus fréquemment à faire des synthèses partielles par le passage d'un lignane naturel à un autre, au lieu d'une édification totale, plus longue et généralement plus ardue. De telles transformations ont été pratiquées par Birch (7) pour la Galbuline et l'isogalbuline d'après le schéma 1.

Erdtman (48,9) a eu recours au même genre de synthèse pour le (+)-Pinorésinol diméthyléther, c'est-à-dire la (+)-Eudesmine, par simple méthylation du (+)-Pinorésinol. La réduction sans difficulté de l'α -conidendrine par l'hydrure double de lithium et d'aluminium a permis à Schrecker et ses collaborateurs d'obtenir l'isolaricirésinol (5*b*). Des exemples de ce type abondent dans la littérature.

Néanmoins, des synthèses totales ont été effectuées et méritent d'être citées par leur élégance et leurs difficultés. Telles sont l'obtention de l'un des quatre racémiques de la Galbuline par Müller et Vajda (49), celle des formes cis- et trans-méso de la Galgravine et des formes cis- et trans-méso de la Galbacine par Haworth (16), ainsi que celle du dl-pinorésinol et du dl-syringarésinol par Freudenberg (50), ou de dl-Sésamine et de dl-Asarinine par Beroza (21*a*), etc...

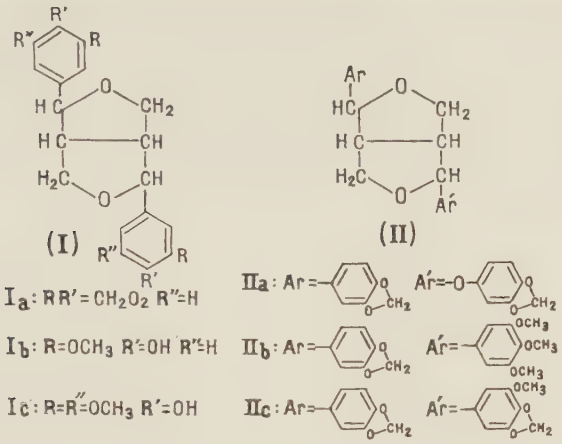

a)
(–)-Galcatine
(–)-Galbuline
b)
(–)-Galbelgine
Dihydrogalbelgine
(–)-Galbuline
c)
Galgravine
(méso : inactive)
Dihydrogalgravine
(±)-Iso-Galbuline
(±)-Déhydro-1,2 Galbuline
(±)-Galbuline
d)
Galgravine (meso) ou (–)-Galbelgine
(±)-Déhydro-3,4 Galbuline
(±)-Galbuline
(Schéma 1)
ou cyclo-Galgravine et cyclo-Galbelgine

Dans le cadre de la synthèse partielle, un grand nombre de réactions permettent de passer successivement d'un lignane donné à d'autres (51). C'est ainsi que, par réduction et par réarrangement ou transposition acide, on a pu convertir un lignane du type dioxa-3-7 bicyclo [3.3.0] octane en un lignane tétrahydrofurannique, en un lignane à chaîne aliphatique et en un lignane cyclique. Le schéma 2 résume la suite des transformations possibles :

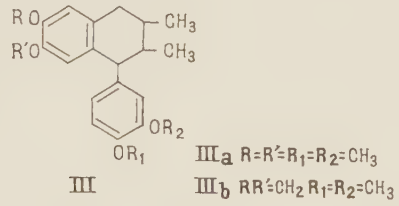


(Schéma 2)

Nous remarquons aussi que la plupart des travaux de synthèse portent sur des individualités ayant les deux noyaux phényles à substituants identiques. C'est ainsi que les synthèses de la Sésamine, de l'Asarinine, de l'épiasarinine (I*a*), du pinorésinol (I*b*) et du syringarésinol (I*c*), etc... ont été faites alors que celles de la sésamoline(II*a*), de l'aschantine (II*b*) ou de la sésangoline (II*c*), etc... n'ont pas encore été abordées.



Celle de la Galbuline (49), III*a*, a été décrite il y a déjà plusieurs années, mais non celle de la Galcatine III*b*. Par contre, dans le domaine des podophyllines à substituants dissymétriques, d'énormes progrès ont été réalisés. Ainsi la (+)-picropodophylline a été synthétisée par Gensler (52) (28*b*) et la déhydroanhydropicropodophylline par Haworth (53).



Très souvent, la nature élabore des structures comportant des détails dont la réalisation présente des difficultés pour l'organicien.

On a découvert, à cet égard, des guaïalignanes, dont nous ne savons faire que des méthyléthers. C'est par exemple, le cas du Mataïrésinol dont seul le dérivé diméthylé a été synthétisé par Haworth (54), ainsi que du diméthyléther de l'acide guaïarétique inconnu sur le plan synthétique à l'état d'acide libre (55). Pour le cas du Mataïrésinol, Haworth a cependant tenté plus tard avec succès la protection du groupement phénolique libre (*) sous forme de dérivé O-benzylé, ce qui l'a conduit à l'acide dl-α β-di (hydroxy-4

(*) Sa faible acidité constitue une gêne dans les milieux réactionnels, surtout basiques.

méthoxy-3 benzyl) succinique dont le dédoublement en la forme l lui a permis d'obtenir le l-Mataïrésinol.

Si le pinorésinol et le syringarésinol ont été synthétisés, le gmélinol ne l'est par contre pas encore, quoique sa structure paraisse à première vue relativement plus simple puisqu'il a deux noyaux nor-vératryles au lieu des restes nor-vanillyles. C'est qu'en réalité sa synthèse s'avère pratiquement plus compliquée par la présence d'un hydroxyle sur le carbone C_1.

Un autre problème qui revêt un gros intérêt, tant au point de vue théorique que pratique, est celui de la stéréochimie. A notre connaissance, très peu de synthèses totales de lignanes à pouvoir rotatoire défini ont été accomplies. Il est possible de résoudre ce problème par dédoublement des mélanges racémiques. La synthèse, par exemple, d'un acide libre comme produit intermédiaire ou final dans une suite de réactions, permet de réaliser un tel dédoublement au moyen des bases comme la brucine, la strychnine ou la quinine.

Usant de tels procédés, Haworth a pu séparer les deux formes de l'acide dl-α β-bis (diméthoxy-3,4 benzyl) succinique, pour aboutir finalement, après d'autres réactions, au d- et au l-diméthylmataïrésinol (54). Un procédé analogue l'a conduit à la d- et à la l-Hinokinine (56). Gensler *et al.* ont pu dédoubler l'acide dl-α -apopodophyllique en ses deux antipodes optiques au moyen de la quinine (28b). La formation de composés d'insertion au moyen de l'urée ou de la thiourée peut vraisemblablement constituer un moyen commode de dédoublement des antipodes optiques (57) dont il n'est pas commode ou même possible de former des dérivés par des réactions chimiques classiques. Les esters rentreraient probablement dans ce cadre. A part ces trois aspects fondamentaux de la synthèse des lignanes, notamment (*a*) la synthèse partielle et la synthèse totale (*b*) la synthèse des lignanes à substituants symétriques ou dissymétriques (*c*) la synthèse totale des formes racémiques et des antipodes optiques, il convient de remarquer que presque toutes les classes de ces produits naturels ont été plus ou moins abordées au point de vue préparation.

A l'heure actuelle, c'est celle des produits physiologiquement actifs qui préoccupe la plupart des organiciens s'intéressant à la chimie des lignanes. En premier lieu, ce sont les podophyllines et leurs dérivés qui sont les plus étudiés dans divers laboratoires.

Au cours de nos travaux, nous avons eu à traiter chacun des trois aspects de la synthèse des lignanes. Nous avons surtout effectué des synthèses totales au cours desquelles nous avons eu à transformer par exemple un lignane synthétique donné en d'autres spécimens en utilisant quelques-uns des procédés chimiques énumérés dans le schéma 2. Nous avons préparé des individualités à substituants benzéniques mixtes et homogènes. Enfin, nous avons plus d'une fois envisagé la possibilité d'obtention de lignanes optiquement

actifs par dédoublement chimique ou physicochimique d'intermédiaires racémiques ; notamment des acides libres formés au cours de la synthèse des cyclolignanes Galcatine et isogalcatine. Malheureusement, dans ce domaine, nous n'avons pas encore complètement mis à exécution nos projets. Nous espérons qu'ils vont bientôt connaître le chemin de la réalisation. Les essais physiologiques de quelques-uns de nos produits synthétiques sont en cours. Il ne nous reste plus qu'à présenter les résultats de nos travaux et ceci en trois parties, à savoir :

Première Partie (Chapitre II)	: Synthèse totale de quelques lignanes vrais à noyau furannique.
Deuxième Partie (Chapitre III)	: Synthèse totale de cyclolignanes à substituants benzéniques mixtes.
Troisième Partie (Chapitre IV)	: Synthèse totale de cyclolignanes à fonction lactonique, genre podophylline, et à substituants homogènes. Produits de réduction du groupement lactonique.

Chapitre II

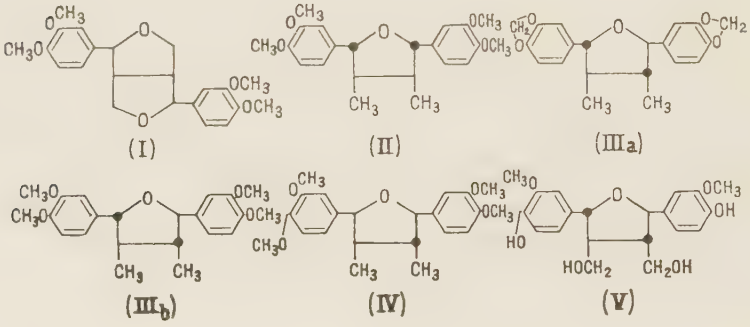
SYNTHESE DES LIGNANES VRAIS : GALGRAVINE ET GALBACINE

PARTIE THÉORIQUE

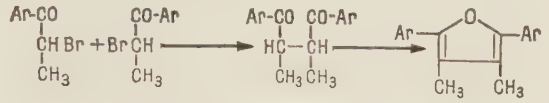
L'isolement, en 1959, du Pinorésinol diméthyléther (1) dans le bois de *Humbertia madagascariensis* par G. Combes, D. Billet et C. Mentzer (9) nous a incité à envisager la mise au point de méthodes synthétiques permettant d'accéder plus facilement aux lignanes que les techniques d'extraction, dont la plupart font appel à des plantes plus ou moins accessibles.

Le pinorésinol diméthyléther est un lignane vrai du groupe des dioxa-3,7 bicyclo- [3.3.0] octanes et à substituants benzéniques identiques. Sa synthèse doit être relativement aisée et impliquer l'alcool conifférylique ou son méthyléther comme réactif de départ. C'est effectivement ce que la littérature nous révèle, car en effet, la synthèse totale du Pinorésinol et la synthèse partielle du diméthyléther ont été faites successivement par Freudenberg en 1953 et Erdtman en 1935 (50*a*, 48).

A défaut d'élaborer une nouvelle synthèse du Pinorésinol diméthyléther, nous avons tout d'abord envisagé dans le cadre des lignanes vrais, la synthèse totale de quelques représentants du groupe des époxylignanes dérivant du diphényl-2,5 diméthyl-3,4 furanne.

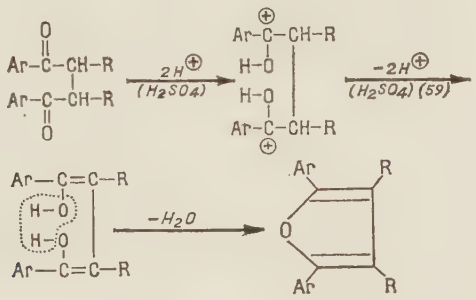


La Galgravine (II), la Galbacine (III*a*), la Galbelgine (III*b*) (14), la véraguensine (IV) (13) et l'olivile (58) (V) (*) sont à l'heure actuelle les seuls représentants naturels de ce groupe. Les deux premiers de ces composés ont été synthétisés dès 1958 par BLEARS et HAWORTH (16). Ces auteurs on utilisé comme matières premières des α -bromo propiophénones dont la duplication au moyen de poudre de cuivre conduit à des diaryl-1,4 diméthyl-2,3 butanediones-1,4, de la façon suivante :



(VI)

En milieu acide, la forme énolique de telles dicétones perd une molécule d'eau d'après le schéma (1) où R = CH_3 en donnant naissance aux diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes qui sont les précurseurs des lignanes et se transforment en ces derniers par hydrogénation catalytique en présence de noir de Palladium.

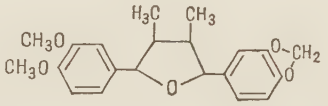


(Schéma I)

Mécanisme de Furannisation

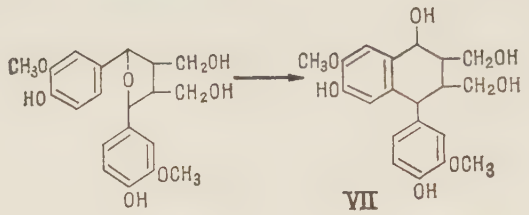
Cette méthode pourrait être généralisée à la synthèse d'autres lignanes dérivés du diméthyl-3,4 tétrahydrofuranne, mais elle ne permet pas d'obtenir des composés dihydroxylés comme l'olivile, dans lesquels les deux groupements « méthyle » en 3 et 4 sont remplacés par des restes « CH_2OH ».

(*) Ainsi que la Calopiptine

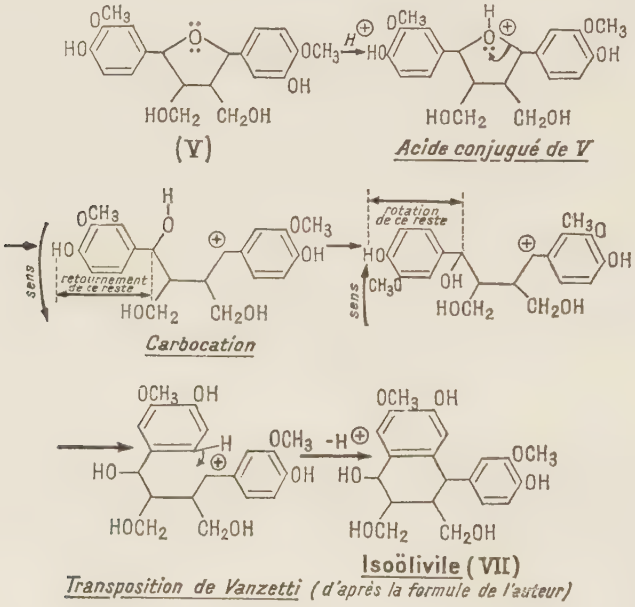


(N.V. RIGGS et J.D. STEVENS, *Austr. J. Chem.*, 15, 305-13, 1962).

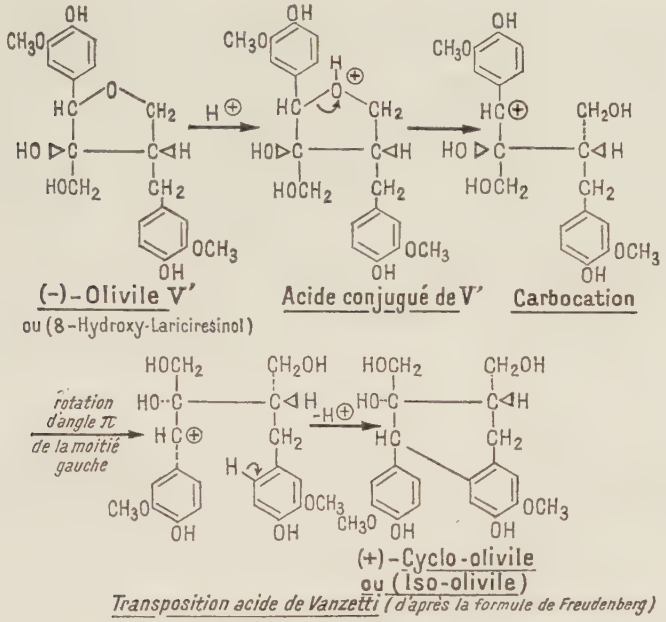
Or, de tels dialcools nous intéressent particulièrement, car ils subissent très aisément la transposition de Vanzetti (*) qui s'effectue même *in vitro* en milieu acide, et qui a été décrite pour la première fois en 1903 à propos de la transformation de l'olivile en iso-olivile (VII) (60).



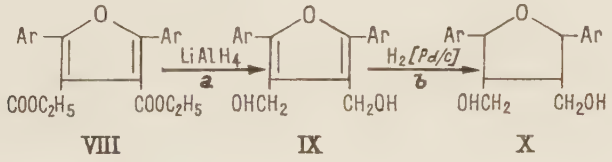
L'obtention relativement aisée de substances du type VII, qui constituent des cyclolignanes et dont la synthèse fera l'objet des chapitres suivants, doit nous permettre, par la suite, de vérifier le degré de généralité de la transposition de Vanzetti, encore peu étudiée jusqu'ici et dont le mécanisme électronique probable serait lié à la transposition par carbocation soit :



(*) Pour tout ce qui a trait à l'olivile et à l'isoölivile (ou cycloölivile) dans ce chapitre, nous nous sommes basé sur les travaux de Vanzetti (*Acad. d'Italia, Mem. classe Sci., 13*, 411, 1937). Mais d'après la récente publication de K. Freudenberg (*Tetrahedron Letters, 23*, 1077, 1962) sur la structure de ces deux lignanes, il nous a été possible de concevoir un nouveau mécanisme de la transposition acide de l'olivile en cycloölivile.



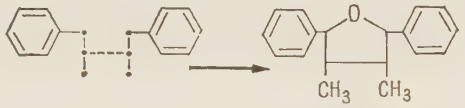
Connaissant la facilité avec laquelle les esters aroylacétiques subissent la duplication moléculaire au niveau du groupement méthylénique actif, nous avons profité de cette possibilité pour préparer une série de diaryl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furannes dont plusieurs avaient été déjà décrits dans la littérature (61, 10) schéma 1 (avec R = COOEt). En partant de tels esters, nous pensions ensuite procéder à une réduction en deux étapes successives de la façon suivante :



L'hydrure de lithium et d'aluminium est très souvent utilisé pour la réduction sélective des fonctions « ester » en « alcool », car il respecte la plupart du temps les doubles liaisons. Dans la série furannique, ce réactif a déjà été utilisé pour préparer le furyl-méthanol (62), mais son emploi n'avait pas encore été généralisé aux diesters de cette même série.

En opérant dans l'éther suivant la technique indiquée par E. Sherman et D. Amstutz (62), ces diesters n'ont pas pu être transformés en di-(hydroxyméthyl)-3,4 furannes. Par contre, l'emploi du tétrahydrofuranne comme solvant permet de réduire simultanément les deux fonctions « ester » à condition d'opérer au reflux, à la température d'ébullition du tétrahydrofuranne. En ce qui concerne la saturation des deux doubles liaisons selon (*b*), l'emploi du nickel Raney comme catalyseur semblait *a priori* pouvoir donner des résultats intéressants, d'autant plus que, dès 1937, R. Paul et ses collaborateurs (63) avaient réussi de cette façon la transformation du furyl-2 phényl-carbinol et du benzyl-2 furanne en leurs dérivés tétrahydrogénés correspondants. Malheureusement, la technique indiquée par ces auteurs n'a pas pu être généralisée à notre cas particulier.

Les deux doubles liaisons de l'hétérocycle, ainsi que celles des deux noyaux benzéniques conjuguées avec elles, semblent être particulièrement sensibles à ce catalyseur. En effet, la réduction en présence de nickel conduit à un mélange renfermant surtout du di(cyclohexyl)-2,5 diméthyl-3,4 tétrahydrofuranne. En d'autres termes, l'hydrogénation dans ce cas a provoqué également la saturation des cycles aromatiques. Par contre, quand nous avons essayé de remplacer le nickel par du palladium, moins actif, le bilan de l'opération s'est soldé par une transformation des deux groupements $-CH_2OH$ en $-CH_3$, sans modification ni du système diénique de l'hétérocycle, ni des deux noyaux benzéniques en 2 et en 5. Le passage du diester VIII au dérivé diméthylé VI par l'intermédiaire du dialcool (IX) peut être considéré comme une voie d'accès qui, à notre connaissance, n'avait pas encore été envisagée pour la synthèse des lignanes du type (XI).



XI

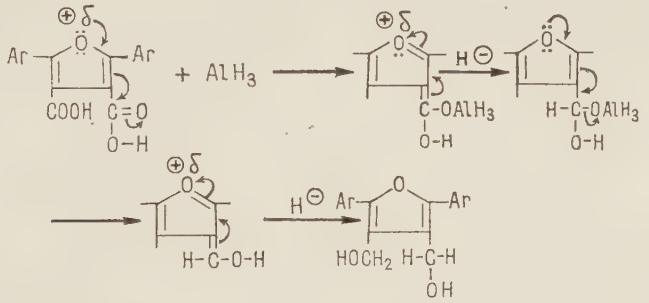
Il est vrai que l'hydrogénolyse du groupement carbéthoxyle telle que nous venons de la décrire s'apparente à des réactions déjà connues, dans lesquelles un groupement $\rangle C = O$ subit une réduction totale en $\rangle CH_2$ sans qu'il soit possible d'isoler l'alcool — C HOH — intermédiaire (64). De telles réactions sont facilitées par la présence, à proximité du goupement carbonyle ou carboxéthyle, d'un atome donneur d'électrons (N, O ou S). Si le donneur d'électrons se trouve au voisinage immédiat de C = O, ou s'il en est simplement séparé par un ou plusieurs groupements « vinyles », l'effet est particulièrement net et l'hydrure double de lithium et l'aluminium chauffé en présence de l'accepteur d'hydrogène dans le tétrahydrofuranne

suffit souvent à lui seul à provoquer la formation de groupements CH_3 ou CH_2 (64). Dans d'autres cas, il est nécessaire de faire intervenir, après l'action de l'hydrure double, l'hydrogène gazeux en présence d'un catalyseur, comme le palladium sur charbon et c'est justement ce qui arrive dans l'exemple ci-dessus, concernant les furanne-dicarbonates d'éthyle. En effet, dans ces esters, les effets d'un seul atome d'oxygène (en l'occurrence de l'oxygène hétérocyclique) s'exercent non pas sur une fonction carbéthoxyle unique, mais sur deux de telles fonctions, dont chacune est séparée du donneur d'électrons par un groupement vinyle, et dont l'aptitude à l'hydrogénation se trouve par là-même divisée par deux. L'interprétation électronique de cette double réduction peut se concevoir comme suit :

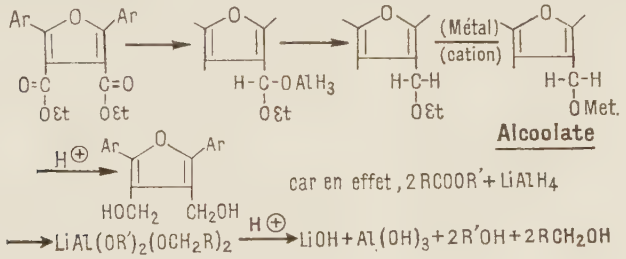
(*A*) *Réduction de l'acide en alcool* :

$$LiAlH_4 \xrightarrow{-Li^{\oplus}} [AlH_4]^{\ominus} \rightleftharpoons H^{\ominus} + AlH_3$$

Théorie de la mésomérie : vinylogie impliquant les paires d'électrons libres de l'oxygène hétérocyclique, et les électrons π des doubles liaisons conjuguées, le phénomène étant parfaitement symétrique.



Le mécanisme est le même pour le cas réel d'un ester, on a :



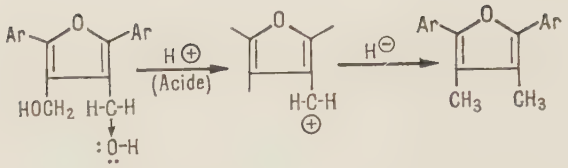
(*B*) *Réduction de l'alcool en méthyle :* — CH_2OH → — CH_3

Réaction de substitution électrophile (S_E).

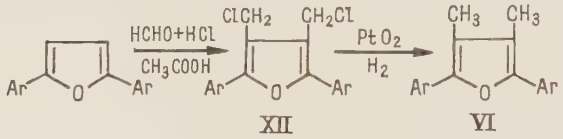
Étant en milieu acide faible on a : $AcOH \rightleftharpoons H^+ + AcO^-$

L'hydrogène au contact du catalyseur Pd /c donne : $H_2 \xrightarrow{Pd/c} H^+ + H^-$

D'où :



Notons, pour terminer, qu'en dehors de la méthode de synthèse des diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes que nous venons de décrire, et de celle de Atkinson et Haworth (65), il y en a une troisième, due à Lutz et Bailley (66), et qui consiste à chlorométhyler un diaryl-2,5 furanne de la façon suivante :



XII VI

La réduction catalytique de dérivé di-chlorométhylé aboutit à des composés qui sont identiques à ceux que permettent de préparer les deux autres méthodes.

Quant aux di-alcools du type olivile, ils n'ont pas encore pu être synthétisés jusqu'ici, mais nous espérons que les recherches futures permettront d'apporter une solution à ce problème.

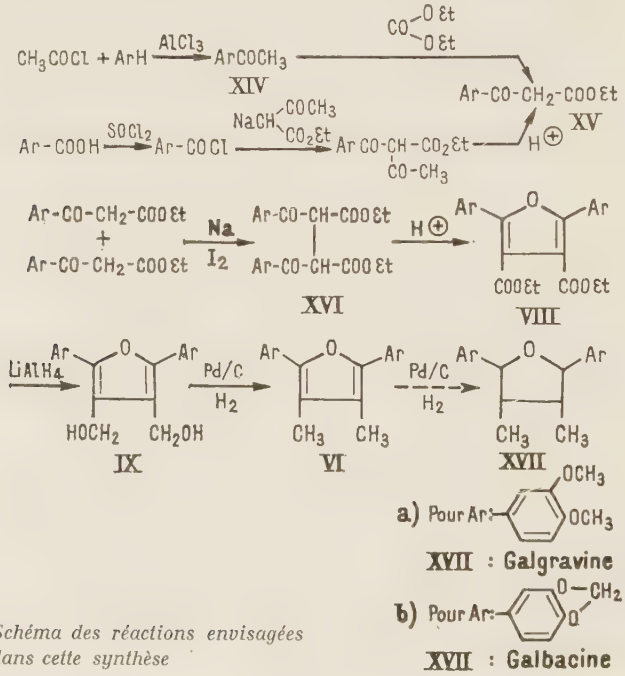


Schéma des réactions envisagées dans cette synthèse

PARTIE EXPÉRIMENTALE (*)

1) Acéto vératrone

$(C_{10}H_{12}O_3)$ (67). XIV $[Ar : C_6H_3(OCH_3)_2]$

A un mélange de 65 g de vératrol, 165 ml de sulfure de carbone et 45 g de chlorure d'acétyle, ajouter, sous un bon refroidissement à la glace et sous agitation, 65 g de chlorure d'aluminium (durée 1 heure environ). Le produit se sépare immédiatement sous forme de masse croûteuse, rouge-sang. Chauffer ensuite au bain-marie sous agitation à 50°, pendant 1 heure, puis distiller la plus grande partie du sulfure de carbone en ayant soin de garder le dispositif d'agitation en place. Après quoi, verser le contenu du ballon sur un mélange de 250 g de glace et d'acide chlorhydrique (150 ml). Extraire à l'éther ou au benzène. Laver à l'eau puis au bicarbonate de sodium (5 %), et enfin à l'eau. Laisser sécher sur du sulfate de sodium. Chasser le solvant et distiller le résidu sous vide (14 mm) à 168° (littérature : 150 °C sous 9 mm). On obtient 40 g d'une huile qui se prend en masse dans la glacière. Deux recristallisations dans du benzène donnent de gros cristaux translucides F = 50-51°C.

Spectre IR (**) : (68*a*) bande C = O (carbonyle) à 1658 cm^{-1}. (68*b*) bande du benzène tri-substitué (1, 2, 4) à 805 cm^{-1}.

2) Benzoylacétate d'éthyle

$(C_{11}H_{12}O_3)$. XV $[Ar = C_6H_5]$

Ce composé a été préparé par la méthode de Brandström (69) ; partant de 120 g (1 mol) d'acétophénone, nous avons obtenu 76 g de benzoylacétate d'éthyle, soit un rendement de 40 %.

Caractéristiques : Distille entre 160-168° sous 18 mm $N_D^{23,5} = 1,528$ Le résidu de distillation donne par cristallisation dans l'éthanol 4,5 g d'une pyrone qui a été identifiée avec l'acide déhydrobenzoylacétique. Formule brute : $C_{18}H_{12}O_4$. F = 171°.

3) Anisoyl acétate d'éthyle

$(C_{12}H_{14}O_4)$. XV $[Ar = C_6H_4(OCH_3)]$

Suivant la même technique de Brandström (69), mais en partant d'une molécule de para-méthoxy acétophénone (150 g), nous avons pu obtenir par distillation sous vide assez poussé (0,8 mm)

(*) Les points de fusion (instantanés) mesurés au bloc Maquenne n'ont pas été corrigés.

(**) Tous les spectres ont été faits dans le Nujol, sauf quelques rares cas où d'autres solvants, dont nous avons précisé la nature, ont été employés.

à 170° une huile (n_D^{24} = 1,543) de poids total 98 g. Les fractions de tête pèsent respectivement 45 g (n_D^{24} = 1,531) et 10 g (n_D^{24} = 1,534). Le résidu de distillation (5,8 g) est la pyrone connue sous le nom d'acide déhydro para-méthoxybenzoylacétique C_{20} H_{16} O_6.

4) Vératroylacétate d'éthyle

(C_{13} H_{16} O_5). XV [Ar = C_6H_3 $(OCH_3)_2$]

Adaptant la technique précédente (69), 40 g (0,22 mole) d'acétovératrone ont été traités, en présence de 6 g de sodium, avec 350 cm³ de carbonate d'éthyle à 140° au bain d'huile. A la fin de la réaction, la température de la masse réactionnelle est portée pendant un court moment à 120°. Après refroidissement à la température ambiante, le contenu du ballon est versé par petites portions sur un mélange de glace et d'acide acétique (20 ml). On extrait à l'éther, lave à l'eau, au bicarbonate, puis à l'eau et enfin on laisse sécher sur du sulfate de sodium. Après élimination du solvant sous vide, on procède à la distillation sous un vide poussé ; l'ester cherché bout à 186° sous 2 mm (n = 1,540). R*dt* = 46 g.

Un important résidu a été traité par l'acétone, essoré, puis recristallisé dans l'alcool deux fois. F = 221°. Poids = 7 g.

Analyse C_{22} H_{20} O_8 (412)

Calc. % :	64,07	Tr. % :	63,85
	4,89		5,02

Spectre IR: Bande C = O à 1720 cm^{-1} (bande cétonique normale du noyau α-pyronique).

Bande à 1580 cm^{-1} (due au noyau α-pyronique) (68*a*).

Absence de bande OH dans la région fondamentale. Sans doute, étant une faible bande, est-elle superposée à la bande d'absorption CH aux environs de 3 000 cm^{-1}. Cet OH donne un chélate à noyau hexagonal avec le C = O juxtanucléaire, dont la bande caractéristique est à 1 620 cm^{-1}.

Il s'agit de l'acide déhydrovératroylacétique (C_{22} H_{20} O_8), non encore décrit dans la littérature.

Caractéristiques du vératroylacétate d'éthyle

Ce corps a été décrit dans la littérature (70) par Mitter et Paul comme une huile, alors que Baker et Robinson l'ont obtenu sous forme d'un solide F = 37,5 — 39,5°. En ce qui nous concerne, nous ne l'avons obtenu que sous forme huileuse.

5) Dibenzoylsuccinate d'éthyle

(C_{22} H_{22} O_6). XVI [Ar = C_6H_5]

Nous nous sommes inspiré pour cette synthèse de la méthode

de KNORR (71). 76 g de benzoylacétate d'éthyle ont donné 30 g de succinate après deux cristallisations dans du méthanol ; F = 130°.

6) DIANISOYLSUCCINATE D'ÉTHYLE

(C_{24} H_{26} O_8). XVI [Ar = C_6H_4 (OCH_3)]

En procédant comme dans (71), 98 g d'anisoylacétate ont été traités dans 2,12 l d'éther par 10,6 g de sodium. Après deux jours d'abandon, le mélange est traité par 59,3 g d'iode. Le produit obtenu par évaporation de l'extrait éthéré est cristallisé dans l'éthanol, puis dans le méthanol F = 143°.

Analyse C_{24} H_{26} O_8 (442)
Calc. % : 65,20 Tr. % : 65,30
5,87 6,25

Spectre IR (68*a*,*d*) : Bande C = O (ester) à 1718 cm^{-1}.
Bande C = O (cétonique) 1650 cm^{-1}.

7) BIS-VÉRATROYLSUCCINATE D'ÉTHYLE

(C_{23} H_{30} O_{10}). XVI [Ar = C_6 H_3 $(OCH_3)_2$]

Suivant la technique de KNORR (71), 46 g de vératroylacétate d'éthyle ont été introduits par fractions et en solution éthérée, dans 400 cm3 d'éther anhydre contenant 10 g de sodium en fines particules et sous bonne agitation. Après addition du réactif (1 heure environ) l'agitation est arrêtée, mais reprise par moments pendant deux jours. Le contenu du ballon est alors traité par une solution d'iode dans l'éther anhydre (environ 15 g d'iode) jusqu'à persistance de la coloration brune caractéristique de l'iode. Le mélange est alors versé sur de la glace, et la couche éthérée est séparée, lavée au thiosulfate, puis à l'eau et séchée sur du Na_2SO_4. L'évaporation du solvant laisse 22 g d'une huile qui, reprise dans de l'alcool aqueux, cristallise à la glacière. Une seconde recristallisation dans l'alcool donne des cristaux blancs F = 130°.

Analyse C_{26} H_{30} O_{10} (502)
Calc. % : C 62,20 H 5,97
62,19 61,83 6,13 5,91

Spectre IR : Bande C = O (ester) 1715 cm^{-1}
Bande C = O (cétonique) 1656 cm^{-1}
Bande benzène trisubstitué (1, 2, 4) 810 cm^{-1}.

8) BIS-PIPÉRONOYL-SUCCINATE D'ÉTHYLE

(C_{24} H_{22} O_{10}). XVI [Ar = C_6H_3 (O_2CH_2)]

A partir du pipéronoyl-acétate d'éthyle, préparé selon F.V. BRUCHHAUSEN et H. GERHARD (10), l'addition d'iode en solution éthérée

aboutit à une fraction cristallisée F = 162°, ne donnant pas de coloration avec le $FeCl_3$, et considérée comme le composé dicétonique, et une autre partie qui se sépare sous forme d'huile et donnant une couleur bleue intense avec $FeCl_3$, dénotant la prépondérance d'une forme énolique. A partir de 14 g de pipéronoyl acétate d'éthyle, nous avons obtenu 2,3 g de produit cristallisé et 7,0 g de produit huileux.

9) Diphényl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne (C_{22} H_{20} O_5). VIII [Ar = C_6H_5]

Cette préparation a été décrite par Perkin et Calman (72). 16,75 g de dibenzoylsuccinate d'éthyle sont versés dans dix fois leur poids d'acide sulfurique concentré. Le tout étant bien bouché pour éviter l'absorption de l'humidité de l'air, puis versé sur de la glace après 13 à 15 heures. Le dérivé furannique est extrait à l'éther, lavé à l'eau, au bicarbonate, puis à l'eau et séché sur du sulfate de sodium. L'évaporation de l'éther donne un résidu huileux qui se solidifie par abandon à la température ambiante. La cristallisation dans de l'éthanol donne de beaux cristaux blancs (14,20 g) F = 87°.

Spectre IR (68*a*) : Bande C = O (ester) 1715 cm^{-1}.
Bandes phényles 1480, 1060, 1030 cm^{-1}.

10) Dianisyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne (C_{24} H_{24} O_7)

Dans ce cas la cyclisation du dianisoylsuccinate d'éthyle n'a pas pu être effectuée dans l'acide sulfurique concentré. Elle a par contre réussi dans l'anhydride acétique additionné d'une goutte d'acide sulfurique concentré, selon Lutz et Taylor (73). 2,08 g de dianisoyl succinate d'éthyle ont été dissous dans 40 ml d'anhydride acétique, puis une goutte d'acide sulfurique concentré a été ajoutée. Le mélange a été abandonné une nuit. Le lendemain l'anhydride a été décomposé à l'eau. L'extrait éthéré du liquide obtenu est lavé à l'eau, puis au bicarbonate et enfin à l'eau. Il est séché sur du sulfate de sodium. Le solvant est chassé sous vide, et le résidu cristallisé dans l'alcool F = 74°.

Analyse C_{24} H_{24} O_7 (424) :
Calc. % : C 67,92 H 5,66
Tr. : 68,35 68,14 6,13 6,00

Spectre IR: absence de bande C = O (cétonique) à 1650 cm^{-1}.
Persistance de la bande C = O (ester) à 1710 cm^{-1}.

La solution éthérée de ce composé furannique possède une belle fluorescence bleue due sans doute au substituant méthoxyle du noyau phényle. Nous verrons apparaître cette fluorescence (plus ou moins) bleue dans toutes les solutions des autres composés furanniques qui vont être synthétisés.

11) Bis-nor-vératryl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne (C_{26} H_{28} O_9). VIII

Le procédé de Lutz et Taylor (73) a été adopté dans ce cas également. En effet les tentatives de cyclisation par H_2 SO_4 (conc.) ont échoué. 500 mg de succinate dans 10 cm3 d'anhydride acétique ont été traités par une goutte d'acide sulfurique concentré. Le mélange est abandonné pendant 17 heures (une nuit), puis versé sur de la glace pour décomposer l'anhydride. La solution aqueuse est extraite à l'éther. L'éther est lavé à l'eau, puis au bicarbonate (5 %), et enfin à l'eau. Il est séché puis évaporé à sec sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'alcool aqueux, puis recristallisé dans l'alcool à 95 %. Le solide (297 mg) en forme de petites aiguilles présente les caractéristiques suivantes : F = 84-85°.

Analyse C_{26} H_{28} O_9 (484)
Calc. % : C 64,4 H 5,77
Tr : 64,54 64,59 5,95 5,96
Spectre IR : Bande C = O (ester) 1700 cm^{-1}.
Bande OCH_3 à 1026 cm^{-1} (68*c*).

12) Bis-nor-pipéronyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne (C_{24} H_{20} O_9). VIII

En suivant la technique de Bruchhausen et Gerhard (10), nous avons observé que ce procédé de préparation convient aussi bien à la fraction cristallisée qu'à la fraction huileuse. Dans ce cas, il nous a été possible d'obtenir une quantité, plus appréciable de ce dérivé furannique. Le produit isolé, dans ce cas, fond comme décrit à 118°, et ne donne pas d'abaissement par mélange avec le produit obtenu à partir du bis-pipéronoyl-succinate cristallin. La microanalyse est en accord avec la structure théorique.

Analyse C_{24} H_{20} O_9 (452)
Calc. % : C 63,71 H 4,46
Tr. : 63,80 63,48 4,80 4,63
Spectre IR : Bande C = O (ester) 1700 cm^{-1}.
Bande méthylène-dioxy-930 cm^{-1} (la plus caractéristique des 12 bandes afférentes au groupement méthylène-dioxy- (68*c*).

Nous avons récupéré, à partir de 3,2 g de bis-pipéronoylsuccinate, 2,32 g de produit qui fond à 118°.

13) Diphényl-2,5, di(hydroxyméthyl)3,4 furanne (C_{18} H_{16} O_3). IX

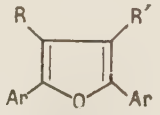
Nous nous sommes inspiré de la technique de réduction des composés organiques avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium

($LiAlH_4$) de Nystrom et Brown adaptée à l'acide furoïque par E. Sherman et E.D. Amstutz (62).

Nous avons dû changer les conditions opératoires pour pouvoir réussir la réduction de nos deux fonctions carbéthoxyle en dihydroxy méthyle. Ainsi, au lieu d'opérer dans l'éther à la température ambiante, nous avons opéré dans le THF (tétrahydrofuranne) bouillant, et avons évidemment doublé la quantité de réducteur. C'est ainsi que 14,20 g de furanne dicarboxylate d'éthyle dans 140 ml de THF ont été introduits pendant environ 1 heure dans un mélange de 140 ml de THF et 4,2 g de $LiAlH_4$ sous agitation. Après l'addition le mélange réactionnel est chauffé au bain-marie à une douce ébullition sous agitation mécanique pendant 7 heures (température du bain : 75°), puis refroidi et traité à l'eau acidifiée par de l'acide sulfurique à pH 2. Le diol est extrait à l'éther, lavé à l'eau, au bicarbonate puis encore à l'eau. L'évaporation du solvant sous un léger vide laisse un résidu solide. La cristallisation dans l'éthanol donne de jolies petites aiguilles (11 g). F = 177-178°.

Analyse spectrale IR : Bande OH à 3300 cm^{-1} (68*a*).

Il convient de noter ici que les composés furanniques de structure XIII dans lesquels R = R′ = CH_2OH, n'ont pas été jusqu'ici signalés dans la littérature (74). De tels composés peuvent être considérés comme des bis-déhydro-2,4 lignanes du type « olivile ».



XIII

Diacétate du diphényl-2,5 di(hydroxy méthyl)-3,4 furanne (C_{22} H_{20} O_5).

La méthode à l'anhydride acétique en présence de pyridine a été adoptée. F = 95°.

Analyse : Diol, C_{18} H_{16} O_3
Calc. % : C 77,12 H 5,75
Tr. : C 77,56 — 77,45
H 5,78 — 5,64
Di-acétate, C_{22} H_{20} O_5 :
Calc. % : C 72,51 H 5,53
Tr. 72,11 — 72,30
5,39 — 5,59

14) Dianisyl-2,5 dihydroxy méthyl-3,4 furanne (C_{20} H_{20} O_5). IX

500 mg du dianisyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne traités comme précédemment dans 20 ml de THF avec 300 mg de $LiAlH_4$ pendant 7 heures environ sous agitation et au reflux ont abouti à un composé de F = 124° après recristallisation dans le benzène.

Analyse C_{20} H_{20} O_5 (340) :
Calc. % : C 70,56 H 5,88
Tr. : 70,85 5,68
Spectre IR : Bande OH à 3365 cm^{-1}.
Bande anisyl (méthoxyphényl) à 1250 cm^{-1} (68 c, d).

15) Bis-norvératryl-2,5 di(hydroxy méthyl)-3,4 furanne (C_{22} H_{24} O_7). IX

La même technique appliquée à 164 mg de bis-nor-vératryl-2,5, carbéthoxy-3,4 furanne dans 20 ml de THF en présence de 150 mg de $LiAlH_4$ pendant 7 heures, nous a conduit à l'obtention de 51 mg de diol après deux recristallisations dans 1° : du benzène (microcristaux jaune-clair) 2° : du MeOH (grosses aiguilles en oursins jaune clair) F = 179-180°.

Analyse C_{22} H_{24} O_7 (400) :
Calc. % : C 66,0 H 6,04
Tr. : 65,50 65,70 6,25 6,41
Spectre IR : Bande OH à 3560 cm^{-1}.
Bande benzène trisubstitué (1, 2, 4) à 803 cm^{-1}.

16) Bis-norpipéronyl-2,5, di(hydroxy méthyl)-3,4 furanne (C_{20} H_{16} O_7). IX

0,3 moles de bis-norpipéronyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne ont été chauffés au reflux pendant 7 heures avec 0,4 moles de $LiAlH_4$ dans du THF. Après refroidissement, on hydrolyse, à la température de la neige par une solution de NaOH à 20 %, épuise à l'éther et le produit isolé recristallise dans l'alcool à 95°. F = 170-171°.

Analyse C_{20} H_{16} O_7 (368) :
Calc. % : C 65,21 H 4,38
Tr. : 65,01 4,54
Spectre IR : Bande OH (alcool) 3350 cm^{-1}.
Norpipéronyl 937 cm^{-1}.

Dérivé diacétylé : F = 140°
Analyse C_{24} H_{20} O_9 (452) :
Calc. % : C 63,71 H 4,46
Tr. : 63,35 4,78

17) Diphényl-2,5, diméthyl-3,4 furanne (C_{18} H_{16} O).

a) *Tosylation du diol précédent* (IX) (75)

0,3 g du diol sont traités par 2,9 g de chlorure de paratoluène sulfonyle dans 7 ml de benzène en présence de pyridine (14,5 ml). L'abandon pendant une nuit fait apparaître des cristaux en forme d'aiguilles qui fondent à 119 °C après cristallisation dans du THF.

Réduction par hydrogénolyse du tosylate à l'hydrure double de lithium et d'aluminium (76).

0,102 g de tosylate dans 10 ml d'éther sont réduits par addition progressive d'un mélange de 0,2 g de $LiAlH_4$ et 10 ml d'éther anhydre sous agitation et bon refroidissement à la glace. Après l'addition, le mélange est chauffé au reflux au bain-marie pendant 4 heures. Le traitement habituel, c'est-à-dire addition d'eau, acidification avec HCl (3N) et extraction au benzène, lavage, séchage sur Na_2So_4 et évaporation du solvant donne un résidu qui, cristallisé dans le benzène, fond à 179 °C. Le diol de départ fondant à 178 °C, il semble que l'hydrogénolyse a régénéré le diol du départ. C'est ce que confirme l'analyse élémentaire soit :

Analyse C_{18} H_{16} O_3 (280)

Calc. % :	77,1	Tr. % :	76,62
	5,71		5,91

Formation du dérivé iodé à partir du tosylate (75).

1,22 g de dérivé tosylé sont introduits dans un tube scellé avec 1,22 g de NaI fondu et 73,54 ml d'acétone absolue. Le tube est chauffé à 160° pendant une nuit dans l'étuve. Le contenu du tube est extrait à l'éther, lavé avec $Na_2S_2O_3$ puis à l'eau. L'extrait est séché et le solvant évaporé sous vide au bain-marie. Le liquide brun obtenu est distillé sous vide (13 mm Hg). La fraction importante de ce dérivé iodé paraît assez volatile.

Hydrogénolyse de l'iodure furannique (75).

Cette opération est faite dans l'éther en présence du $LiAlH_4$. Elle est menée comme suit : 2,86 g d'iodure dans 180 ml d'éther et 1,15 g de $LiAlH_4$ sont chauffés au reflux sous agitation pendant 4 heures. Le traitement habituel donne, après évaporation du solvant, une huile à odeur très agréable. Sa distillation nous permet de séparer deux fractions :

— L'analyse de la fraction la plus importante nous donne un résultat très différent de la théorie, soit :

Analyse : $C_{18}H_{16}O$ (248)
Calc. % : 87 % Tr. % : 81,21
6,45 % 10,50

— La fraction la moins importante n'a pu être soumise à l'analyse du fait de sa volatilité très grande.

Devant ces résultats incohérents nous avons renoncé à la méthode de tosylation. Il convient de noter que les résultats obtenus par hydrogénolyse directe du tosylate sont conformes à la règle empirique formulée par Bolliger et Ulrich (76) et vérifiée par Gagnaire et Butt (77).

b) *Chloruration du diol précédent* (78)

0,5 du diol sont suspendus dans 30 ml d'éther. 3,5 g d'acide chlorhydrique gazeux y sont introduits. Le mélange est abandonné pendant trois jours. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu cristallisé dans de l'éthanol ou du méthanol ou dans les deux dans la proportion de 1 vol. EtOH /2 vol. MeOH. Les jets de cristallisation réunis donnent 267 mg.

F = 138°-139°. Littérature : F = 130-147°
Analyse $C_{18}H_{14}OCl_2$ (316,91) :
Calc. % : C 68,13 H 4,42
Tr. : 68,07 4,66

Hydrogénolyse du dérivé chloré sur du Pd /$BaSO_4$:

244 mg du diphényl-2,5 dichlorométhyl-3,4 furanne sont suspendus dans 15 ml d'éthanol. 244 mg de palladium sur sulfate de baryum y sont ajoutés dans un ballon de Wurtz à hydrogéner, bien bouché. On y fait le vide et le branche à l'appareil à hydrogéner muni d'une secoueuse. L'opération est terminée après absorption d'environ 30 ml d'hydrogène.

Le contenu du ballon est filtré et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol, qui abandonne 101 mg du diphényl-diméthylfuranne. F = 115-116° ; Littérature : 114-117° (66).

Analyse $C_{18}H_{16}O$ (248)
Calc. % : C 87,06 H 6,50
Tr. : 86,70 6,76

c) *Méthode d'hydrogénation catalytique sur du charbon palladié* (16,79)

Essai I : Palladium sur du charbon 5 %.

Dans un premier essai, nous avons traité 150 mg du diphényl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furanne avec 50 mg de Pd /C (5 %) dans 75 ml d'un

mélange à parties égales d'acide acétique et d'alcool méthylique sous 30 atm pendant 15 heures à la température ambiante. Après filtration du catalyseur et évaporation sous vide du solvant, le résidu cristallisé dans l'éthanol a pu être identifié avec le produit de départ. F = 176-177°. Produit de départ : F = 178°.

Essai II : Palladium sur charbon à 10 %.

Dans ce second essai, nous avons traité 300 mg du diol n° 13 sous agitation avec un mélange à parties égales d'acide acétique et d'alcool méthylique (170 ml) en présence de 50 mg de Pd /C (10 %) sous 30 atm pendant 15 heures. Le produit récupéré aprés élimination du catalyseur et évaporation sous vide du solvant, se sépare en aiguilles blanches dans de l'alcool méthylique (90 mg au 1er jet) F = 113-114°. Notons que le produit obtenu selon (17*b*) fond à 115-116°, et que la littérature indique F = 114-117°. Le point de fusion des deux échantillons mélangés n'est pas abaissé.

Analyse C_{18} H_{16} O (248) :
Calc. % C 87,06 H 6,50
Tr. % 86,4 6,51
Spectre IR : Disparition de la bande OH à 3300 cm^{-1}.

18) Dianisyl-2,5, Diméthyl-3,4 furanne

(C_{20} H_{20} O_3). VI [Ar : C_6 H_4-OCH_3]

La même technique qu'en (17*c*) nous a conduits à traiter 123 mg de dianisyl-2,5, dihydroxy méthyl-3,4 furanne dans 70 ml du mélange HOAc /MeOH (vol. /vol.) en présence de 21 mg de Pd /C (10 %) pendant 12 heures, sous 30 kg de pression. Le produit récupéré après cristallisation dans du méthanol a un F = 109°.

Analyse : C_{20} H_{20} O_3 (308)
Calc. % : C 78 H 6,54
Tr. % : 78,35 6,52
Spectre IR : Disparition de la bande OH à 3 365 cm^{-1}.

19) Bis-norvératryl-2,5, diméthyl-3,4 furanne

(C_{22} H_{24} O_5). VI [Ar : C_6 H_3 $(OCH_3)_2$]

Ce composé s'obtient de même par réduction catalytique de 278 mg du diol correspondant dans 150 ml du mélange MeOH /HOAc (vol. pour vol.) en présence de 45 mg de Pd /C (10 %) pendant 15 heures sous 30 atm. Le filtrat du contenu de la bombe est évaporé sous vide. Le résidu, repris dans du méthanol chaud, cristallise en de petites aiguilles blanches. Une recristallisation dans le même solvant aboutit à un solide qui fond à 172-173°.

Analyse $C_{22}H_{24}O_5$ (368)

Calc. % :	C	71,75	H 6,52
Tr.		71,90	6,55
		71,43	6,97

Spectre IR : Absence de bande OH à 3 560 cm^{-1}.
Présence de bande du benzène trisubstitué (1, 2, 4) à 803 cm^{-1}.
Bandes Ar-O-C à 1 250 cm^{-1} et à 1 027 cm^{-1} (68 cd).
Bandes OCH_3 à 1 130 cm^{-1} et à 1 172 cm^{-1}.
Ce corps est décrit dans la littérature (65) avec un F de 169-170°.

20) Bis-norpipéronyl-2,5, diméthyl-3,4 furanne
($C_{20}H_{16}O_5$). VI [Ar : $C_6H_3(O_2CH_2)$]

100 mg du bis-norpipéronyl-2,5, di(hydroxy-méthyl) -3,4 furanne sont mis en contact avec 16 mg de charbon palladié à 10 % dans le mélange acide acétique méthanol à 50 % (l'acide acétique ayant été redistillé sur du $KMnO_4$ selon Linstead et Doering) (80). L'hydrogénation a été faite sous 30 atm. pendant 16 heures. Après élimination du catalyseur, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu solide est chauffé à l'ébullition avec une assez grande quantité de méthanol (50 cm3) dans lequel le produit est peu soluble. Une deuxième recristallisation dans l'alcool à 95° donne un produit cristallin en belles aiguilles blanches et fines. F = 154-155° ; littérature = 154° (16).

Spectre IR : Absence de bande OH à 3 350 cm^{-1}.
Bande norpipéronyl à 930 cm^{-1}.

21) Bis-cyclohéxyl-2,5, diméthyl-3,4 tétrahydrofuranne
($C_{18}H_{32}O$). XVII [Ar : C_6H_{11})]

673 mg du diphényl-2,5 diméthyl-3,4, furanne ont été dissous dans 40 ml d'éthanol auxquels ont été ajoutés 250 mg de nickel Raney (63). Le mélange est introduit dans la bombe d'acier. L'intérieur de l'appareil balayé par plusieurs jets d'hydrogène et le dispositif est mis en marche à 170°, sous 89 atm. pendant 2 heures. Après ce laps de temps, la bombe et son contenu ont été abandonnés au refroidissement, puis la solution a été filtrée. Le filtrat a été évaporé sous un léger vide. Le résidu (une huile incolore) a été distillé sous 13 mm à 178° ; on en a recueilli 479 mg $n_D^{25} = 1,4945$.

Analyse $C_{18}H_{32}O$ (264)

Calc. % :	C	81,75	H 12,20
Tr.		81,52	11,93

Cette hydrogénation catalytique sur le nickel Raney sous pression et à température élevée semble être appropriée à la saturation des systèmes polyéniques conjugués, en l'occurrence celui que forment les doubles liaisons du furanne et des deux noyaux benzéniques (81).

Il n'est pas exclu qu'au cours de ces réductions catalytiques à température élevée, il se soit formé des produits d'ouverture du noyau furannique donnant notamment des alcools. Ces produits secondaires pouvant exister à l'état de traces ou même en quantité plus ou moins grande. Nous pensons, malgré les résultats de la microanalyse, que notre produit d'hydrogénation est un mélange plus ou moins complexe de dicyclohexyl-2,5 diméthyl-3,4, tétrahydrofuranne et d'un ou plusieurs alcools de dégradation à l'état de traces. Une preuve de la présence d'alcools se dégage du spectre IR de notre huile. En effet, ce spectre révèle la bande d'absorption OH à 3 500 cm^{-1}. Un autre exemple nous vient du Professeur Y.K. Yourief, de l'Université de Moscou (Travaux non publiés).

Au cours de la réduction spécifique du noyau furannique du tétraméthylfuranne, le Professeur Yourief obtint les résultats suivants :

8 g de tétraméthylfuranne, sous forme de liquide huileux (Eb = 144-148° C /742 mm), hydrogénés en présence du charbon palladié (10 %) à 170 °C sous 1 atm., ont donné 2 g d'un mélange d'isomères de tétraméthyltétrahydrofuranne et d'alcools séparables par action répétée du sodium.

CONCLUSIONS

Cette hypothèse nous a permis de constater :

1° Qu'il est possible de réduire en deux étapes au moyen de l'hydrure double $LiAlH_4$ et d'hydrogène en présence de Pd /C les diaryl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furannes VIII en diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes VI en passant par les diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 furannes IX.

2° Que la réduction du diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 furanne IX, en diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furanne VI par l'intermédiaire du dérivé ditosylé n'est pas possible du fait de la position en β et β′ des deux hydroxyméthyles par rapport à la fonction époxyde. D'après la règle empirique de Bolliger et Ulrich, vérifiée par les

résultats de GAGNAIRE et BUTT, seuls les hydroxyméthyles en α et α' de l'oxygène époxydique peuvent se prêter à ce type de réduction (76, 77).

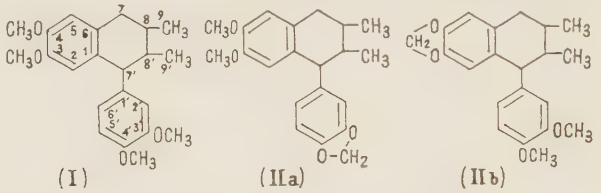
3° Que la réduction dans les mêmes conditions des diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes VI et des diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 furannes IX conduit respectivement aux diaryl-2,5 diméthyl-3,4 tétrahydrofurannes XVII et aux diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes VI. Ce qui veut dire qu'il faut une durée double pour pouvoir réduire le diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 furanne IX en diaryl-2,5 diméthyl-3,4 tétrahydrofuranne XVII au moyen du charbon palladié à 10 % dans une atmosphère d'hydrogène. Mais que la réduction sélective des diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 furannes IX en diaryl-2,5 dihydroxyméthyl- 3,4 tétrahydrofurannes X au moyen du même catalyseur n'est pas possible, du moins pour le moment et dans les conditions expérimentales indiquées.

Chapitre III

SYNTHÈSE DES CYCLOLIGNANES : GALCATINE ET ISOGALCATINE

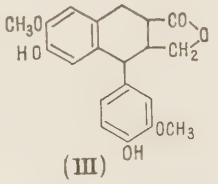
PARTIE THÉORIQUE

Dans le chapitre II, nous venons de décrire la synthèse de quelques lignanes vrais à structure tétrahydrofurannique, dont la galgravine et la galbacine, deux substances isolées respectivement des écorces de plantes voisines, *Himantandra belgraveana* et *Himantandra baccata* par Hughes et Ritchie (14) en 1953. De cette dernière espèce, ces auteurs ont en outre extrait deux autres produits qu'ils ont pu identifier comme appartenant au groupe des cyclolignanes par leur structure phényl-tétralinique. Ils leur ont assigné les structures (I) et (II) et leur ont donné le nom de Galbuline et de Galcatine.



(I) (IIa) (IIb)

Si l'on se rapporte à la classification ou à la numérotation établie pour les lignanes par K. Freudenberg (4), ces deux molécules sont les seules phényl-tétralines substituées possédant le degré d'oxydation 2 : 2 : 1 (respectivement dans chacun des deux noyaux phényles et en dehors de ceux-ci) ou des groupements méthyles en C_{-9} et $C_{-9'}$ parmi les produits naturels de ce type connus jusqu'ici. La structure de la Galbuline a pu être confirmée par une synthèse partielle effectuée (5*b*) à partir de l'α -Conidendrine, autre lignane de constitution proche, mais à enchaînement lactonique plus oxygéné que la Galbuline (III).



(III)

D'autres synthèses partielles ont été élaborées à partir de lignanes naturels, Véraguensine, Galgravine et Galbelgine, conduisant à la (±) — isogalbuline et (—) — Galbuline (13) (7). Quant à la synthèse totale, il est intéressant de noter qu'elle fut effectuée en 1952 par des auteurs hongrois (49) qui étudiaient la condensation des éthers phénoliques avec les lactones.

Ces derniers obtinrent, avant qu'elle ne fut découverte dans les écorces de plusieurs espèces d'*Himantandra*, la norvératryl-1 diméthyl-2,3 diméthoxy-6,7 tétraline qui est une forme racémique de la Galbuline. La Galcatine, qui présente des substituants différents, puisque l'un des noyaux aromatiques possède deux groupements méthoxyles et l'autre un méthylène dioxy, n'a pas, à notre connaissance, été préparée par voie synthétique. Les travaux effectués sur ce produit concernant uniquement sa structure : dégradations effectuées par les auteurs australiens qui l'ont isolé (14) et étude spectrale infra-rouge ultérieure par un autre groupe de chercheurs (68*c*). Les premiers ont pu lui assigner la structure (II*b*) sur la base des réactions suivantes :

1° — L'ouverture par la méthode de Birch du cycle méthylène dioxy en monophénol libre dont la position para est bloquée.

2° — L'oxydation du produit phénolique ainsi obtenu par le permanganate de potassium, conduisant à la formation d'acide vératrique IV (schéma 1) et non d'acide *m* -hémipinique V (schéma 2).

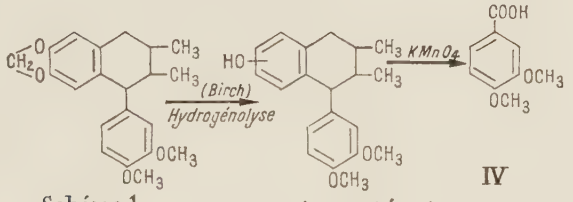


Schéma 1

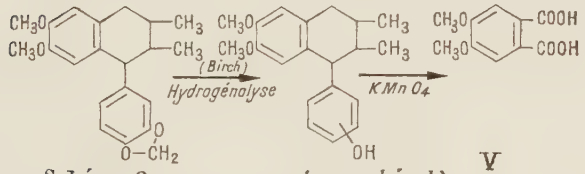


Schéma 2

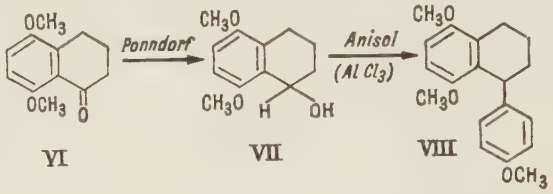
Certains auteurs, comme W. Karrer et K. Freudenberg (82) (4) (*) ont cependant représenté la Galcatine par la formule (II*a*) qui avait été rejetée par Hughes et Ritchie.

(*) Cet auteur signale toutefois, en appendice, qu'il faut permuter les substituan ts.

Le but de notre travail était d'apporter une preuve, par voie synthétique, à la structure avancée par les auteurs australiens.

Nous avons tout d'abord voulu préparer la Galbuline et la Galcatine en utilisant la propriété qu'ont certaines cétones énolisables telle la tétralone, ou même les alcools qui en dérivent, type tétralol, de se condenser avec les éthers phénoliques en présence de chlorure d'aluminium (83). Le mécanisme d'une telle condensation aurait pour base la théorie de la valence crypto-ionique de MEERWEIN, propre aux complexes organo-aluminiques.

Nous avons commencé par effectuer cette condensation sur une molécule « modèle », la diméthoxytétralone VI que nous avons réduite en tétralol correspondant VII, par la méthode de PONNDORF. La condensation avec l'anisol en présence de $AlCl_3$ nous a permis d'obtenir, comme prévu, la phényltétraline diméthoxylée VIII, qui est un analogue structural d'un cyclolignane.



Lorsque nous avons voulu appliquer cette méthode à la diméthoxy diméthyltétralone IX (préparée selon la technique de HAWORTH (84*c*), la réduction en tétralol s'est bien effectuée, mais la condensation avec le vératrol, dans les conditions opératoires précédemment utilisées, n'a pu se faire. La tétralone IX serait une cétone vraie, donc non énolisable, et ne se prêtant pas à une telle réaction. Le produit isolé s'est révélé être identique à l'éther méthylique de la pyroguaïacine, substance précédemment obtenue par HERZIG et SCHIFF en 1897, par pyrogénation de l'acide guaïarétique (84*a*) et ultérieurement par d'autres auteurs, à partir du laricirésinol (84*b*, *c*) (1).

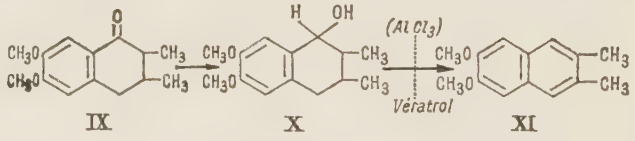


Schéma 3

La pyroguaïacine méthylée s'est formée au cours de notre réaction par déshydratation interne suivie de déshydrogénation selon le schéma 3.

Elle a été identifié par la micro-analyse, le picrate décrits précédemment par HAWORTH (84*c*) et les spectres IR et UV. Parallèlement, nous avions voulu préparer la cétone XII, selon le sché-

ma 4, afin de pouvoir, par la même suite de réactions, aboutir à la formule II*b* de la Galcatine.

La condensation de la méthylène pyrocatéchine avec l'anhydride diméthyl succinique en présence du chlorure d'aluminium n'a permis d'isoler aucun produit, mais a provoqué une résinification totale de la masse dès la première étape (*a*).

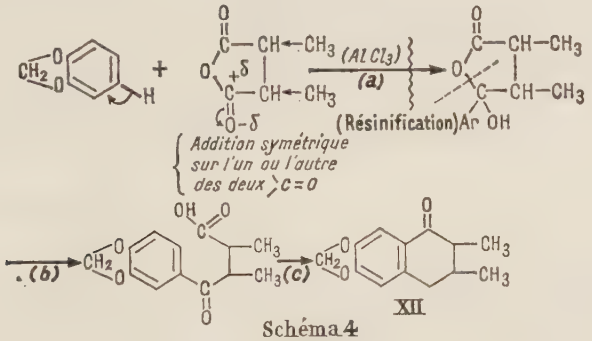


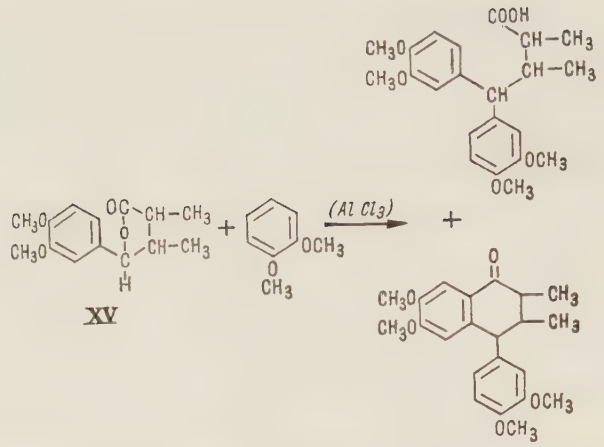
Schéma 4

Or, le chlorure d'aluminium est un composé présentant un caractère acide, par suite d'une déficience électronique et qui peut être assimilé à un « acide de Lewis », dont l'action destructive sur le cycle méthylène dioxy a été signalé précédemment par divers auteurs, notamment à propos de la synthèse de podophyllines et dérivés (85) (86).

Ayant ainsi constaté que ni la Galbuline, ni la Galcatine ne pouvaient être synthétisées par la méthode de condensation des éthers phénoliques avec les tétralols, nous avons pensé adopter une autre voie pour préparer ces corps. Mais le cas de la Galcatine a particulièrement retenu notre attention du fait que la Galbuline avait déjà été synthétisée par Muller et Vajda (49). La méthode utilisée par ces derniers auteurs consiste à faire agir l'éther phénolique, en l'occurrence le vératrol, non sur un tétralol, mais sur une lactone, notamment l'α,β — diméthyl γ — norvératryl butyrolactone, en présence de chlorure d'aluminium de la façon suivante : (voir schema page suivante).

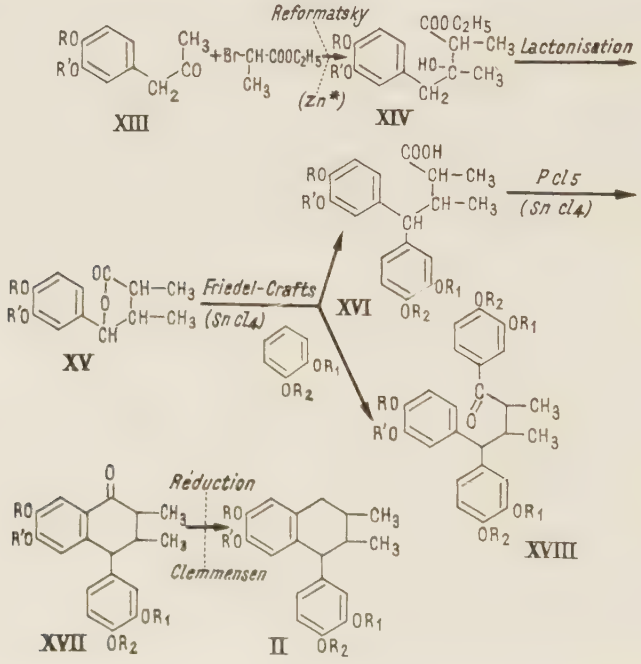
L'acide résultant d'une telle condensation est cyclisée en la tétralone qui s'est déjà partiellement formée au cours de la réaction. Sa réduction a abouti à une forme racémique probablement stéréoisomère de la Galbuline naturelle.

Un tel procédé devrait normalement s'appliquer à l'édification d'autres dérivés aryltétraliniques. Nous n'avons malheureusement pas pu le généraliser à la synthèse de la Galcatine, en raison de la présence sur l'éther phénolique impliqué dans cette réaction du groupement dioxyméthylénique dont la fragilité vis-à-vis du catalyseur préconisé est bien connue (86). Nous avons, par contre, trouvé



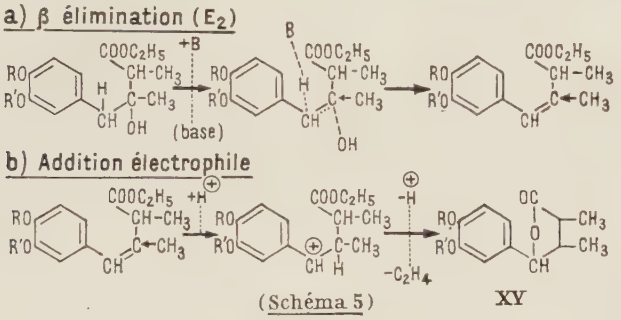
XV

qu'en remplaçant dans cette opération, le chlorure d'aluminium par du chlorure stannique dont l'action est bien plus ménagée, le composé recherché s'obtient dans de très bonnes conditions (87). C'est là, à notre connaissance, le premier exemple de condensation d'un éther phénolique sur une lactone du type XV, en présence d'un sel d'étain. La suite des réactions peut alors être envisagée comme suit:



XIII XIV XV XVI XVII XVIII II

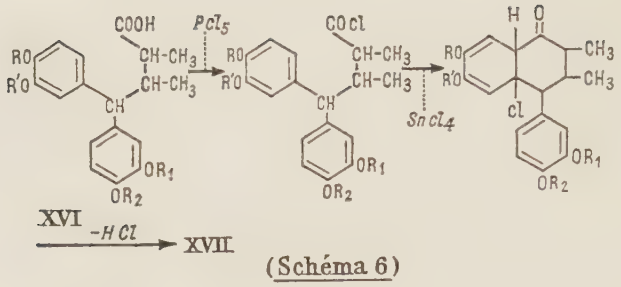
Les arylacétones XIII furent préparées par la méthode de Mannich (88) et condensées selon Reformatsky avec l'α -bromopropionate d'éthyle. L'hydroxy-ester XIV qui se forme est alors transformé en lactone XV par une réaction mettant en jeu un mécanisme qui peut se concevoir par trois stades : une β -élimination E_2, type Hoffmann, à état de transition plus orienté vers la formation d'un carbanion que vers celle d'un carbo-cation, le résidu aryl intervenant pour stabiliser le carbanion. L'ester β -éthylénique ainsi obtenu subit une réaction d'addition électrophile avec les éléments de l'acide, en l'occurrence le proton et l'ion bisulfate. L'ester intermédiairement formé s'hydrolyse en lactone avec formation d'éthylène et régénération de l'acide sulfurique (schéma 5).



(Schéma 5) XV

C'est la lactone XV ainsi formée qui est condensée selon Friedel et Crafts avec un éther phénolique en présence de chlorure stannique. La nature de l'éther phénolique influe beaucoup sur la formation des produits : pour $R_1 = R_2 = CH_3$ et $RR' = CH_2$, nous avons obtenu uniquement l'acide libre XVI alors que pour $R_1R_2 = CH_2$ et $R = R' = CH_3$, il se forme la cétone XVIII en majorité et une faible proportion de l'acide XVI. Pour $R_1R_2 = CH_2$ et $RR' = CH_2$, nous n'avons pu qu'identifier la cétone XVIII, à côté d'un produit de dégradation non encore caractérisé. Il s'agit sans doute d'une différence de réactivité des éthers phénoliques vis-à-vis des acides libres XVI, le méthylène dioxybenzène étant plus actif que le vératrol. En aucun cas, nous n'avons pu isoler de tétralone ainsi que le décrivent les auteurs hongrois. Les acides XVI sont aisément transformables en chlorures qui se prêtent à une cyclisation par un mécanisme de déhydrochloruration type Darzens (89) (schéma 6) pour donner la tétralone XVII, laquelle réduite par Clemmensen permet d'obtenir les deux formes II*a* et II*b* du lignane, selon la nature des substituants portés par les noyaux aryliques mis en jeu.

Les deux lignanes synthétisés se sont révélés répondre aux structures II*a* et II*b* d'après la microanalyse et le spectre UV qui correspond à celui d'une phényl-tétraline. Quant au spectre infra-



(Schéma 6)

rouge de ces deux substances, il nous a été possible de les comparer avec celui d'un échantillon de Galcatine naturelle, aimablement envoyé par le Professeur Ritchie. Le spectre IR de l'un deux est pratiquement superposable à celui du lignane naturel, mais leur identité stérique reste à prouver par d'autre(s) méthode(s) (*) (90).

Il ne fait aucun doute que, d'après cette étude, la Galcaline répond à la structure II*b*, le groupement méthylène dioxy étant porté par le noyau tétralinique, tandis que la formule II*a*, dans laquelle il y a permutation entre les substituants méthoxyles et le reste dioxyméthylénique, n'est qu'un isomère auquel nous avons donné le nom d'iso-galcatine. Il faut préciser que, dans chaque cas, le lignane synthétisé correspond à l'un des quatre racémiques du produit naturel. Il conviendrait maintenant d'effectuer le dédoublement de la Galcatine synthétique (II*b*) pour obtenir les constituants optiquement actifs dont l'un d'eux s'identifie à la Galcatine naturelle. Quant à l'isogalcatine, il n'est pas exclu que ce produit soit, dans un proche avenir, trouvé dans la nature et que son identification en soit rendue plus facile et plus rapide par le travail de synthèse que nous venons de présenter.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1) Anisyl-1 diméthoxy-5,8 tétraline

(C_{19} H_{22} O_3). VIII

a) — La diméthoxy-5,8 tétralone-1 préparée selon J. Coillard et C. Mentzer (91) (F : 62° C) est réduite par l'isopropylate

(*) Les spectres de résonance magnétique nucléaire nous ont pratiquement conduit aux mêmes conclusions.

d'aluminium conformément à la méthode générale de PONNDORF-MEERWEIN-VERLEY (92). 504 mg de tétralone, 800 mg d'isopropylate d'aluminium et 200 ml d'alcool isopropylique ont été chauffés à 100 °C pendant 4-5 heures au bain d'huile. L'isolement du produit de réaction après évaporation sous vide a donné un solide F : 53-54° (éther de pétrole 35-70 °C) (*).

Analyse : C_{12} H_{16} O_3 (208,25)
Calc. % 69,21 Tr. % 69,62
7,74 7,93

Analyse spectrale IR : forte bande d'absorption OH à 3580 cm^{-1}. Disparition de la bande cétonique $\rangle c=O$ de la tétralone de départ à 1670 cm^{-1}.

b) — *Condensation avec l'anisol :* 1 g de ce tétralol est traité par 1,5 g d'anisol en présence de 0,6 g de $AlCl_3$ anhydre pendant 48 heures à l'abri de toute humidité. Après décomposition par HCl glacé, extraction à l'éther et chromatographie sur alumine :

Solvant : Benzène /MeOH (10 %) — *Eluant* : *a*) Benzène /MeOH (25 %).

b) Benzène (100 %),

le produit formé, recristallisé dans le mélange benzène-méthanol (vol /vol) puis dans l'éther de pétrole (E : 35-70°), fond à 113-114 °C.

Analyse : (C_{19} H_{22} O_3)
Calc. % 76,48 Tr. % 76,76
7,42 7,66

Spectre IR : Bande arylméthoxy à 1250 cm^{-1}.
Bandes méthoxy à 1180 cm^{-1}, 1125 cm^{-1} et 1030 cm^{-1}.

2) DIMÉTHYL-2,3 DIMÉTHOXY-6.7 TÉTRALOL-1 (C_{14} H_{20} O_3)

La diméthyl-2,3, diméthoxy-6,7 tétralone obtenue selon HAWORTH (84*a*) (93) est également réduite pas l'isopropylate d'aluminium (92).

(*) Ce tétralol avait été décrit précédemment (91), mais n'avait pu être obtenu sous forme cristallisée à l'époque.

Le produit est obtenu, sous deux formes (F : 90° et 62°) après chromatographie sur alumine (*éluant :* $CHCl_3$/Ether de pétrole (E : 35-70°) 25 %), qui ont la même analyse et la même réactivité.

Analyse : $C_{14}\ H_{20}\ O_3$ (236,30)
Calc. % 71,16 Tr. % 71,30
8,53 8,67

Etude spectrale IR : Disparition de la bande cétonique à 1653 cm^{-1}. Apparition de la bande d'absorption OH alcoolique à 3300 cm^{-1}.

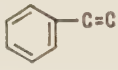
3) Méthylpyroguaiacine
($C_{14}\ H_{16}\ O_2$). XI

Nous avons procédé comme pour la condensation du paragraphe (1*b*) en vue d'obtenir la Galbutine. Le mélange réactionnel composé de 215 mg de tétralol X (F : 62°), 700 mg de vératrol et 215 mg de $AlCl_3$ (anhydre) ou de 182 mg de tétralol X (F : 90°), 570 mg de vératrol et 182 mg de $AlCl_3$ (anhydre), n'a donné, après 3 jours d'abandon à l'abri de toute humidité, qu'un seul et même carbure identifié à la pyroguaïacine méthyléther. F : 151-152 °C (alcool) ; Litt. : 149-150 °C.

Analyse (84*c*) $C_{14}H_{16}O_2$ (216,27) Calc. % 77,75 Tr. % 77,42 77,51
(94) 7,46 7,52 7,42

Picrate F : 145-146 °C (méthanol). Litt : 130-131 °C
N % Calc. 9,44 Tr. 9,62. *Litt. : calc.* 9,4 *tr.* 9,6.

Analyse spectrale IR — (68) (95) Absorption due à la liaison éthylénique (faible) à 1625 cm^{-1}.

Bandes styryles  (doublet)

à 1600 et 1575 cm^{-1}

Bande méthyléthylénique ($\overset{CH_3}{\diagdown}\!\!>C=CH-$) à 992 cm^{-1}.

Bande = CH-R (type styrène) à 895 cm^{-1}.
Bande méthoxy à 1180 cm^{-1}.

4) Norvératrylacétone
($C_{11}H_{14}O_3$). XIII (R = R′ = CH_3)

Ce composé a été préparé selon la méthode de Mannich et Jacobsohn (88) à partir de l'isoeugénol.

Avec 200 g d'isoeugénol, nous avons obtenu 30 g de norvératrylacétone distillant à 198° sous 20 mm de Hg.

Il convient de noter ici que, contrairement à la bromhydrine solide (P F = 78°), qu'avaient préparé les auteurs, nous n'avions obtenu qu'une forme liquide après de longues tentatives de cristallisation.

5) Méthylène dioxyphényl acétone
($C_{10}H_{10}O_3$). XIII (R R′ = CH_2)

Nous avons adopté les techniques de Mannich (88) dans la préparation de cette cétone également.

L'isosafrol a été soumis à la bromuration dans la ligroïne (E : 100-120°). Bien que le produit soit décrit comme solide par cet auteur, nous n'avions obtenu qu'un dibromoisosafrol sous forme d'huile rouge-sang, même après un séjour prolongé à la glacière.

Par ailleurs, nous avions constaté qu'au cours de la distillation de l'époxyde sous 12 mm /Hg entre 80-143° la transposition de Tiffeneau (96) avait déjà eu lieu. En traitant le distillat avec le bisulfite de sodium, nous obtenions le mélange bisulfitique d'où nous régénérions la cétone avec la soude.

150 g d'isosafrol nous ont donné 60 g de cétone brute, soit, après distillation à 283-284°, un poids net de 50 g.

6) — α,β-diméthyl β-hydroxy γ-norvératryl butyrate d'éthyle
($C_{16}H_{24}O_5$). XIV (R = R″ = CH_3)

Cet ester β-hydroxylé a été préparé suivant la technique classique de Reformatsky en partant de 30 g de la norvératrylacétone et 41,3 g d'α -bromopropionate d'éthyle.

Le mélange de la cétone avec 90 ml de benzène rigoureusement anhydre et 11,2 g de poudre de zinc (bien décapée à l'acide chlorhydrique (10 %), lavée à l'eau et séchée à l'étuve à 100° pendant 2 à 3 heures) est mis au reflux à l'abri de toute humidité. L'α -bromopropionate y est ajouté goutte à goutte pendant environ une demi-heure. Le mélange est abandonné au reflux, après l'addition, pendant environ une heure pour permettre au zinc de passer complètement en solution. Le produit de la réaction est traité comme l'indiquent Müller et Vajda (49). La distillation sous 0,4 mm /Hg nous a permis de faire trois fractions bouillant :

a) de la température ambiante à 165° (14 g),
b) de 165° à 178° (24 g),
c) un résidu (6 g).

La détermination des indices de réfraction de (*a*) et de (*b*) ainsi que la réaction de lactonisation ultérieure ont révélé l'identité des

deux fractions, soit au total 30 g de cétone, nous ont donné 38 g d'ester β-hydroxylé.

7) α,β-DIMÉTHYL β-HYDROXY γ-MÉTHYLÈNE DIOXYPHÉNYL BUTYRATE D'ÉTHYLE

($C_{15}H_{20}O_5$). XIV (R R′ = CH_2)

L'application de la méthode de REFORMATSKY à 50 g de méthylène dioxy 3,4-phénylacétone, 18,6 g de zinc activé par l'iode et 52,2 g d'α -bromopropionate d'éthyle dans 150 ml de benzène anhydre nous donna, après traitement habituel, un liquide huileux. Celui-ci soumis à la distillation sous 0,5 mm /Hg, nous permit de recueillir, entre 159 et 170°, 60 g d'huile jaune clair et 20 g de résidu.

Analyse $C_{15}H_{20}O_5$ (280,31)

Calc. % 64,27 7,19 Tr. % 64,11 7,17

Spectre IR : Bande OH (alcool) à 3 600 cm^{-1} (97).

Bande $\rangle C = O$ (de l'ester) 1700 cm^{-1}.

Bandes $-O-CH_2-O-$ du méthylène dioxybenzène

1340 cm^{-1} 927 cm^{-1} (68*c*).

8) α,β -DIMÉTHYL γ-NORVÉRATRYL γ-BUTYROLACTONE

($C_{14}H_{18}O_4$). XV (R = R′ = CH_3)

La lactonisation de l'ester β-hydroxylé du paragraphe 6 a été réalisée au moyen de déshydratants acides. 38 g d'ester ont été traités dans 150 ml d'acide acétique glacial par 40 g d'acide sulfurique concentré goutte à goutte pendant environ une heure sous agitation et bon refroidissement dans la glace. Le mélange ainsi obtenu est chauffé au bain de vapeur pendant une heure et traité ensuite par la glace. L'extraction à l'éther suivie de lavage à l'eau et au carbonate de sodium, puis à l'eau, nous a donné, après séchage sur du $CaCl_2$ anhydre et évaporation sous vide, un résidu huileux qui se laisse facilement cristalliser dans l'alcool en cristaux blancs. Après 3 recristallisations, nous avons obtenu 7 g d'un solide blanc, F : 108 — 109 °C.

Analyse spectrale IR: Bande $\rangle C = O$ (γ-lactone) à 1770 cm^{-1} (68*a*).

Bandes d'arylméthoxy à :
1236 cm^{-1}
1164 cm^{-1}
1028 cm^{-1} (68*c*).

9) α,β -DIMÉTHYL γ-MÉTHYLÈNE DIOXY 3,4 PHÉNYL BUTYROLACTONE ($C_{13}H_{14}O_4$). XV (R R′ = CH_2)

a) *Lactonisation* de l'ester butyrique β-hydroxylé dans l'acide acétique glacial avec l'acide sulfurique concentré (49).

20 g d'ester β-hydroxylé dans 100 ml d'acide acétique glacial sont traités par 20 g d'acide sulfurique concentré goutte à goutte sous agitation et bon refroidissement. Le mélange coloré est chauffé au bain de vapeur pendant 60 mn, puis versé sur de la glace. L'extrait éthéré de ce mélange laisse un abondant résidu résineux. Lavé à l'eau, au carbonate de sodium aqueux (3 %), jusqu'à cessation de la coloration des eaux de lavage, puis à l'eau et séché sur du $CaCl_2$ anhydre, l'extrait éthéré donne, après évaporation sous vide, un résidu huileux fortement coloré en brun. Toute tentative de cristallisation de ce résidu reste vaine (5 g).

b) *Essai de lactonisation* par l'acide formique 80 % chauffé au reflux pendant 3 heures.

Cet essai a été réalisé sur 2 g d'ester β-hydroxylé dans 10 ml d'acide formique à 80 %. Le traitement habituel nous permet de régénérer l'ester de départ.

c) *Essai de lactonisation* de 2 g de butyrate d'éthyle β-hydroxylé dans 5 ml d'anhydride acétique avec une goutte d'acide sulfurique concentré suivi d'un abandon à la température ambiante pendant environ 24 heures : n'a rien donné également.

d) *Un second mode de lactonisation* a été réussi en traitant 1,76 g de butyrate d'éthyle β-hydroxylé dans 10 ml d'acide formique à 85 % avec une goutte d'acide sulfurique concentré sous ébullition au reflux pendant une heure. Le traitement habituel du mélange refroidi à la glace et extraction de la solution aqueuse à l'éther n'a laissé aucun résidu résineux. L'extrait éthéré lavé à l'eau, au carbonate de sodium puis à l'eau et séché sur du $CaCl_2$ anhydre, laisse un résidu huileux brun par évaporation sous vide. Ce dernier n'a pas pu être cristallisé [cf. (*a*)].

10) ACIDE α,β-DIMÉTHYL γ, γ NORVÉRATRYL, MÉTHYLÈNE DIOXY 3-4 PHÉNYL BUTYRIQUE ($C_{21}H_{24}O_6$). XVI (R = R′ = CH_3 ; R_1R_2 = CH_2)

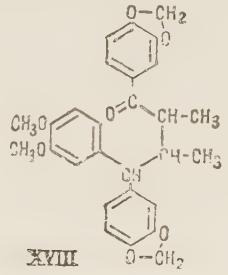
La condensation de FRIEDEL-CRAFTS entre la lactone XV du paragraphe 8 avec la méthylène pyrocatéchine en présence d'un agent de condensation plus doux que le $AlCl_3$ a été réalisée dans le chlorure de méthylène anhydre avec le chlorure stannique pur anhydre ($SnCl_4$) (49) (87).

A un mélange rigoureusement anhydre, bien refroidi à la glace et agité à l'abri de toute humidité, de 9 ml de méthylène dioxybenzène, 70 ml de chlorure de méthylène et 13 g de $SnCl_4$ est ajoutée goutte à goutte, pendant 1 /2 heure, une solution de 3 g de lactone dans 9 ml de méthylène dioxybenzène. Après l'addition, le mélange est maintenu sous agitation et refroidissement pendant une heure, puis abandonné à la température ambiante avec agitation périodique et à l'abri de toute humidité pendant 24 heures. Passé ce temps, le contenu du ballon est traité par alcool (50 ml), puis versé sur un mélange de glace et de 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. L'extrait éthéré de ce mélange est lavé à l'eau, puis au carbonate de sodium (500 ml à 8 %). Les eaux de lavage alcalines sont mises de côté.

(A) *Fraction neutre*

L'extrait éthéré contenant la fraction neutre est lavé à l'eau puis séché sur du $CaCl_2$ anhydre. L'évaporation laisse une huile brune à forte odeur de méthylène pyrocatéchine. Cette huile abandonnée au froid laisse déposer un abondant précipité blanc en forme d'aiguilles. Deux recristallisations dans l'alcool dont la première a été précédée par un chauffage au reflux avec du noir animal nous conduisent à de beaux cristaux blancs en forme d'aiguilles soyeuses. F : 152-153 °C (1,49 g). Les eaux-mères ont finalement donné un jet de 637 mg formé d'un mélange de cette fraction cétonique neutre et de la lactone non transformée de départ.

Caractérisation de la cétone : Contrairement aux résultats de Müller et Vajda, cette cétone n'est pas la tétralone à laquelle on s'attendait, mais une cétone linéaire fortement substituée, non décrite dans la littérature. Il s'agit de diméthyl-1,2 norvératryl (méthylène dioxy 3-4) phényl-3,3 propyl (méthylène dioxy 3-4) phényl-cétone, c'est-à-dire le composé suivant XVIII.



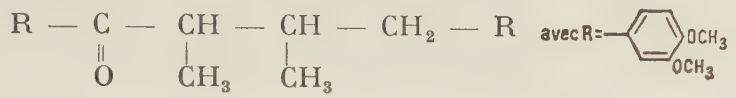
XVIII

Analyse $C_{28}H_{28}O_7$ (476.50)

Calc. %	70,57	Tr. 70,54
	5,92	5,94

Spectre IR. Bande C = O (cétone) très faible vers 1720 cm^{-1}.

Le cas d'une cétone analogue est décrit dans la littérature (7). Il s'agit de la déhydrodihydrogalgravine avec la bande C = O à 1675 cm^{-1} soit :



XIX

Bandes d'absorption de méthoxy (OCH_3) à 2850 cm^{-1} ; 1182 cm^{-1} (68*c*).

Bandes d'absorption du méthylène dioxy à : 1358 cm^{-1} ; 1470 cm^{-1} ; 1233 cm^{-1} ; 927 cm^{-1}.

Spectre UV :

λ max : 212 m μ (log ε 4,51) ; 238 mμ (log ε 4,20) ; 288 mμ (4,19) (conc. $2{,}95.10^{-5}$ mol/l dans l'alcool).

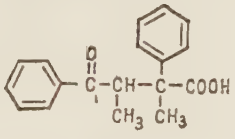
Pour la déhydrodihydrogalgravine les auteurs ont trouvé : λ max 229, 275, 302 mμ avec log ε : 4,42 ; 4,13 ; 3,92.

Réactions caractéristiques :

a) Action de l'acide sulfurique (conc.) sur une solution de la cétone dans l'acide acétique glacial à froid : coloration rose-violet qui devient bleue à chaud. Cette réaction est en accord avec la présence du groupement méthylène dioxy dans la molécule.

b) Pas d'action sur le chlorure ferrique. Ce qui correspondrait au fait que cette cétone ne donne pas d'énol.

c) Aucune réaction caractéristique des cétones notamment : pas de phénylhydrazone. Cette dernière constatation nous amène à formuler l'hypothèse que la forte substitution de la molécule autour de la fonction cétonique enlève à celle-ci toute possibilité de se manifester au point de vue chimique et à un degré moindre au point de vue physique (90). Un cas analogue est celui de la cétone suivante (98).



XX

(B) *Fraction acide*

Les eaux de lavage alcalines ont été acidifiées et extraites à l'éther plusieurs fois. Les extraits éthérés ont été rassemblés et lavés

à l'eau puis séchés sur du Na_2SO_4 anhydre. L'évaporation à sec sous vide laisse une masse huileuse brune (2,75 g). Le caractère acide de cette fraction a été vérifié par action d'une solution alcoolique de NaOH en présence de phénol phtaléine.

11) Diméthyl-2,3-diméthoxy-6,7 (méthylènedioxy-3,4) phényl-4 tétralone-1

($C_{26}H_{22}O_5$). XVII (R = R' = CH_3 ; R_1R_2 = CH_2)

La cyclisation de l'acide du paragraphe 10 B a été réalisée en deux étapes (49).

1 — *Formation du chlorure d'acide*

Les 2,75 g d'acide libre dans 6 ml de benzène anhydre sont traités par 1,3 g de P Cl_5 à froid pendant 15 mn puis à 40° jusqu'à dissolution du PCl_5.

2 — *Cyclisation du chlorure d'acide*

Par addition de 1,2 ml de $SnCl_4$ dans 1,3 ml de benzène anhydre au mélange de chlorure d'acide suffisamment refroidi à la glace et sous bonne agitation. Après 10 mn le mélange est décomposé par l'alcool puis par addition d'un mélange de glace-acide chlorhydrique concentré. On extrait à l'éther et lave l'éther à l'eau, au carbonate de sodium à 5 % puis à l'eau et on sèche sur du $CaCl_2$ anhydre. L'évaporation de l'éther sous vide laisse un résidu huileux qui est traité à l'ébullition dans l'alcool avec du noir animal. Le filtrat alcoolique concentré sous faible volume laisse déposer au froid des micro-cristaux blancs.

Deux recristallisations dans le même solvant donnent des aiguilles F : 208-209° (140 mg).

Analyse : $C_{21}H_{22}O_5$ (354,39)

Calc. %	71,17
	6,26
Tr. %	71,38
	6,37

Spectre IR : Bande caractéristique du C = O (cétonique) à 1662 cm^{-1}.

Bande d'absorption du méthoxy à 2920 cm^{-1} ; 1448 cm^{-1} ; 1190 cm^{-1} ; 1018 cm^{-1}.

Bandes d'absorption du méthylène dioxy : 1470 cm^{-1} ; 1412 cm^{-1} ; 1240 cm^{-1} ; 927 cm^{-1}.

Spectre UV : λ (max) 210 mμ (logε 4,30) ; 234 mμ (logε 4,38) 275 mμ (logε 4,14) ; épaulement à 309 mμ (logε 3,90).

Réactions caractéristiques :

Action de l'acide sulfurique concentré sur la tétralone en solution dans l'acide acétique glacial (49) (14) :

a) à froid : légère coloration jaune ;

b) à chaud : coloration jaune plus foncée.

Remarque :

Une étude de la condensation de Friedel-Crafts précédente en vue d'une réduction de la quantité de cétone linéaire XVIII formée a été faite. Bien qu'il n'ait pas été possible d'éviter complètement sa formation, on a trouvé que la quantité produite est réduite si on adopte l'ordre d'addition suivant des réactifs : la lactone et la moitié du solvant (CH_2 Cl_2) puis l'acide de Lewis, c'est-à-dire le chlorure stannique (Sn Cl_4). Après bon refroidissement sous agitation, addition goutte à goutte du méthylène dioxybenzène avec l'autre moitié du solvant.

12) Acide α,β-diméthyl, γ-(méthylène dioxy-3,4) phényl norvératryl butyrique

($C_{21}H_{24}O_6$). XVI (R R′ = CH_2 ; R_1 = R_2 = CH_3)

La condensation de la butyrolactone du paragraphe 9, soit XV avec le vératrol, a été faite dans les conditions suivantes : 5 g de la lactone (masse huileuse) sont dissous dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre et 15 g de chlorure stannique. Le mélange étant bien refroidi à l'abri de toute humidité. Sous une agitation vigoureuse, 18 ml de vératrol dans 25 ml de chlorure de méthylène y sont ajoutés goutte à goutte pendant une heure. Après l'addition le mélange est maintenu sous agitation et refroidissement pendant une henre supplémentaire. Passé ce temps, il est ramené à la température ambiante et l'agitation est supprimée pendant vingt-quatre heures. Le traitement habituel s'ensuit : décomposition du $SnCl_4$ avec l'alcool, puis hydrolyse avec le mélange glace-acide chlorhydrique concentré. Extraction à l'éther, lavage à l'eau et épuisement de la fraction acide au carbonate de sodium 8 % (750 ml).

a) *Fraction neutre :*

L'extrait éthéré est lavé à l'eau, séché sur du chlorure de calcium anhydre, puis évaporé sous vide. Il reste un résidu liquide ayant une forte odeur de vératrol. Aucun corps solide ou liquide n'a pu être séparé de cette huile qui, abandonnée à une température au-dessous de 10°, cristallise en totalité. Les cristaux essorés fondent comme le vératrol vers 23°.

b) Fraction acide :

L'acidification de l'extrait alcalin laisse séparer une huile qui est extraite à l'éther. L'éther est lavé à l'eau et séché sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation sous vide laisse un résidu constitué par une masse huileuse brune (4 g).

13) Diméthyl-2,3 méthylène dioxy-6,7 norvératryl-4 tétralone-1

XVII (R R′ = CH_2 ; R_1 = R_2 = CH_3)

Comme précédemment, la cyclisation de l'acide libre du paragraphe 12, soit (XVI), a été faite en deux étapes.

a) *Formation de chlorure d'acide.*

4 g d'acide dans 15 ml de benzène anhydre sont traités par 1,5 g de P Cl_5, d'abord à froid dans la glace pendant 15 mn, puis à 40° jusqu'à dissolution complète.

b) Cyclisation du chlorure d'acide en tétralone.

Le mélange précédent est traité par 2 ml de $SnCl_4$ dans 2 ml de benzène anhydre à froid et sous agitation. Au bout de 10 mn, la décomposition à l'alcool et l'hydrolyse acide avec glace-HCl (conc.) s'ensuivent. Le mélange est extrait à l'éther, lavé à l'eau, au carbonate de sodium (5 %), puis à l'eau et séché sur du $CaCl_2$ anhydre. L'évaporation sous vide laisse un résidu constitué par une masse huileuse, qui se laisse cristalliser dans l'alcool. Quatre recristallisations dans ce solvant donnent de beaux cristaux blancs en forme de micro aiguilles.

F : 164-165° (1,25 g).

Analyse ($C_{21}H_{22}O_5$) (254,39)

Calc. % : 71,17
6,26

Tr. % : 71,63
6,11

Spectre I.R. : Bande d'absorption $\rangle C = O$ cétonique à 1665 cm^{-1}

Bandes de méthylène dioxy à 1400 cm^{-1} ; 927 cm^{-1}.

Spectre U.V. : λ (max) 211 mμ (logε 4,14) ; 286 mμ (logε 4,13)
284 mμ (logε 3,95) ; 320 mμ (logε 3,74) (épaulement) (conc. 5,52 10^{-5} mol/l dans l'alcool).

Réactions caractéristiques :

Action de l'acide sulfurique concentré dans l'acide acétique glacial.

a) *A froid :* cette tétralone est soluble dans l'acide acétique glacial à froid et donne une solution incolore. L'addition de deux

à trois gouttes d'acide sulfurique donne une coloration jaune clair.

b) *A chaud :* le chauffage jusqu'à ébullition donne une coloration d'un jaune plus foncé.

14) Acide α,β -diméthyl γ,γ -di(méthylène dioxy-3,4) phényl butyrique

$(C_{20}H_{20}O_6)$. XVI ($RR' = CH_2$ $R_1R_2 = CH_2$)

L'opération de condensation de la butyrolactone du paragraphe 9, soit XV, avec le méthylène dioxybenzène a été effectuée comme il est décrit au paragraphe 12. Environ 9 g de la lactone dans 25 ml de chlorure de méthylène anhydre et 15 ml de chlorure stannique sont traités par 18 ml de méthylène dioxy-benzène dans 25 ml de chlorure de méthylène. Après 24 heures, les traitements habituels se sont ensuivis. L'épuisement de la fraction acide au carbonate de sodium à 8 % a donné deux fractions :

a) *Fraction neutre :*

L'extrait éthéré est lavé à l'eau séché sur du $CaCl_2$ anhydre et évaporé sous vide. Le résidu huileux brun foncé est abandonné au froid pendant une à deux semaines. Il s'est formé un solide dont la recristallisation (5 fois) dans l'alcool après purification au noir animal donne un produit cristallin blanc, F : 153-154°.

Analyse : ($C_{27}H_{24}O_7$)

Calc. %	70,42	Tr %	70,40
	5,25		5,02

Spectre IR : Bande C = O extrêmement faible vers 1730 cm^{-1}. Bandes d'absorption caractéristiques du méthylène dioxy à 927 cm^{-1}, 1240 cm^{-1}, 1360 cm^{-1} et 1460 cm^{-1}

Spectre UV : Trois maxima comme pour la cétone XVIII du paragraphe 10 où $R = R' = CH_3$ et $R_1R_2 = CH_2$.

Soit : λ max : 214 mμ (logε : 4,29), 237 mμ (logε : 4,14) ; 289 mμ (logε : 4,12) (conc. 2,46 10^{-5} mol /l dans l'alcool).

Ces données satisfont à la structure XVIII pour $RR' = R_1R_2 = CH_2$.

b) *Fraction acide* :

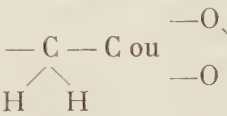
L'acidification de l'extrait alcalin laisse séparer une huile qui est extraite à l'éther. L'extrait est lavé à l'eau et séché sur du Na_2SO_4 anhydre. L'évaporation de l'éther à sec donne une masse huileuse très brune (environ 4,5 g à l'état brut).

Essai de cyclisation en tétralone. La masse huileuse est pratiquement insoluble dans le benzène anhydre. Sa dissolution a été réalisée dans

le mélange benzène-éther anhydre. La cyclisation au moyen de PCl_5 et $SnCl_4$ a abouti à la résinification de la majeure partie du produit de départ. La petite quantité de substance huileuse obtenue cristallise très mal sous forme de dépôt solide blanchâtre informe F : vers 140°C (alcool).

L'essai de réduction par Clemmensen de cette substance qui en principe devrait être la tétralone XVII (avec $RR' = R_1R_2 = CH_2$) n'a rien donné.

En effet les spectres UV et IR du produit de départ et du produit de réduction sont identiques ; de plus, aucune bande caractéristique des fonctions impliquées dans ces formules (XVII et II avec $RR' = R_1R_2 = CH_2$) n'a été enregistrée en infra-rouge à part :

le doublet à 2950-2900 cm^{-1} de C — H dans C — C — C ou  ;

une bande à 1450 cm^{-1} (moyenne) due au C-H dans CH_2 et une à 1370 cm^{-1} due au CH_3 ; une bande moyenne à 1260 cm^{-1} qui serait due à l'éther aromatique Ar-C-O ; un doublet moyen très large à 1100 et 1020 cm^{-1} puis une autre bande moyenne à 800 cm^{-1}. Si nous remarquons que les trois premières bandes sont très générales dans les composés organiques, et en particulier dans le nujol, les trois autres bandes ne nous permettent pas de faire une déduction correcte de ce que peuvent être les fonctions dans notre produit. Les bandes UV ont des maxima à 218 mμ et 284 mμ.

15) Diméthyl-2,3 diméthoxy-6,7 (méthylène dioxy 3′, 4′) phényl-1 tétraline (Isogalcatine) (II*a*)

0,251 g de la tétralone du chapitre II, soit XVII, ont été réduits au contact de 1,5 g d'amalgame de zinc en présence de 2 ml d'acide chlorhydrique (conc.), 0,8 ml d'eau et d'une phase organique composée de 3 ml de toluène et 0,1 ml de dioxane (49). Ce mélange est chauffé au reflux pendant vingt-quatre heures. Après refroidissement à la température ambiante on extrait plusieurs fois à l'éther, lave l'éther à l'eau, au bicarbonate à 5 %, puis à l'eau et laisse sécher sur du $CaCl_2$ anhydre. L'évaporation de l'éther sous vide laisse un résidu visqueux qui se laisse cristalliser dans l'alcool. Deux recristallisations donnent de grosses aiguilles blanches rassemblées en touffes (75 mg) F : 137-138°.

Analyse : $C_{21}H_{24}O_4$ (340.40)

Calc.	%	74,09
		7,11
Tr.	%	73,67
		7,38

Spectre IR : Bandes d'absorption du méthoxy (OCH_3) à : 2780 cm^{-1}; 1435 cm^{-1} ; 1190 cm^{-1} ; 1008 cm^{-1}.

Bandes d'absorption du méthylène dioxy à : 1350 cm^{-1} ; et 927 cm^{-1}. Disparition de la bande C = O cétonique à 1662 cm^{-1}.

Spectre UV :

λ (max) 212 mμ (log ε 4,39) ; 286 mμ (log ε 3,85) (conc. $4{,}12.10^{-5}$ mol/l dans l'alcool).

16) Diméthyl-2,3 méthylène doixy-6,7 norvératryl-1 tétraline (Galcatine) (II*b*)

Le même procédé de réduction de Clemmensen appliqué à 1 g de la tétralone du paragraphe 13, soit XVII, nous conduit à la tétraline correspondant à la forme racémique de la galcatine. 1 g de la tétralone, 4 ml d'acide chlorhydrique (conc.), 3 g d'amalgame de Zn (Clemmensen-Martin), 1,6 ml d'eau, 6 ml de toluène et 0,2 ml de dioxane sont chauffés au reflux pendant vingt-quatre heures.

Le traitement habituel d'extraction à l'éther, lavage, séchage sur $CaCl_2$ anhydre et évaporation sous vide nous conduit à une substance huileuse assez visqueuse dont la cristallisation dans l'alcool éthylique suivie de deux autres recristallisations dans le méthanol fournit de micro-cristaux blancs en forme d'aiguilles. F : 136-137°.

La Galcatine naturelle F : 117-118° (litt.)
124-124,5 (trouvé)
F (mél.) 120-121° (Points de fusion instantanés sur le bloc Maquenne).

Analyse : $C_{21}H_{24}O_4$ (340.40)

Calc. %	74,09	7,11
Tr. %	73,92	
	7,28	

Spectre IR : Disparition de la bande d'absorption C = O cétonique à 1665 cm^{-1}.

Bande caractéristique du méthylènedioxy à 927 cm^{-1}.

Bande caractéristique de méthoxy à 1460 cm^{-1}.

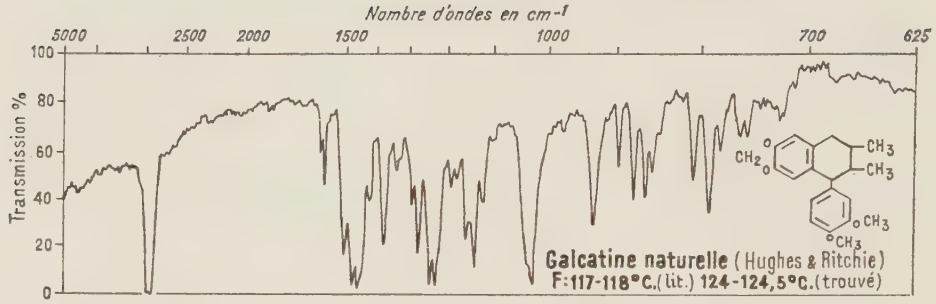
Spectre UV : λ (max.) 214 mμ (log ε 4,31) ; 285 mμ (log ε 3,88) (conc. : $4{,}1210^{-5}$ mol/l dans l'alcool).

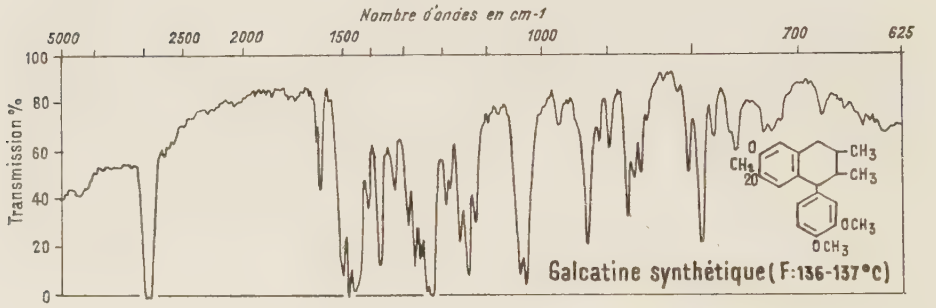
Étude spectrale comparative :

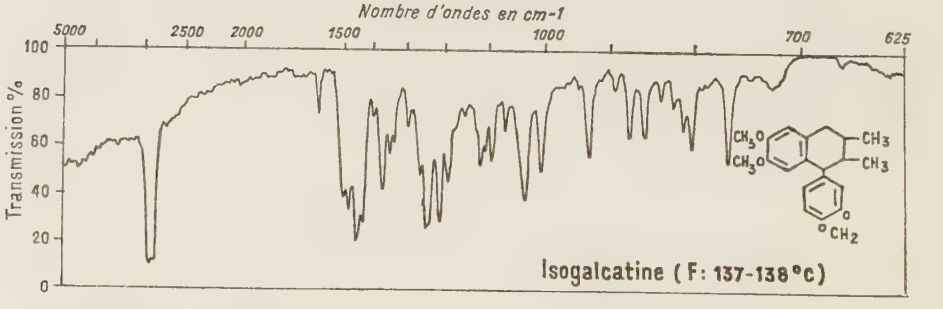
1) *Spectre UV*

Le spectre UV de la Galcatine naturelle (14) a pour maxima : λ (max) 213 mμ (log ε 4,39) ; 285 mμ (log ε 3,83) (conc. : $4{,}1210^{-5}$ mol/l dans l'alcool).

Les spectres ultra-violets de la Galcatine naturelle et synthétique ainsi que celui de l'isogalcatine sont identiques quand on les compare


Nombre d'ondes en cm-1
5000
2500
2000
1500
1000
700
625
Transmission %
100
80
60
40
20
0
Galcatine naturelle (Hughes & Ritchie)
F:117-118°C.(lit.) 124-124,5°C.(trouvé)


Nombre d'ondes en cm-1
5000
2500
2000
1500
1000
700
625
Transmission %
100
80
60
40
20
0
Galcatine synthétique (F:136-137°C)


Nombre d'ondes en cm-1
5000
2500
2000
1500
1000
700
625
Transmission %
100
80
60
40
20
0
Isogalcatine (F: 137-138°C)

à l'échelle moléculaire. Il suffit, pour s'en convaincre, de se référer aux maxima enregistrés pour ces différents spectres. L'étroite similarité des groupements chromophores de ces corps est ainsi établie.

2) *Spectre IR*

La comparaison des spectres infra-rouges des deux isomères synthétiques, la galcatine et l'isogalcatine entre eux d'une part et avec le spectre IR de la galcatine naturelle d'autre part, nous révèle qu'il s'agit sans doute de trois molécules similaires, mais non identiques (90). Car en effet, nous retrouvons dans ces trois spectres les fonctions caractéristiques communes aux trois molécules. En particulier le cas de cette galcatine synthétique (racémique) et de la galcatine naturelle dont les spectres révèlent une plus grande similarité entre eux qu'avec l'isogalcatine, doit être rapproché de celui de la galbuline et de l'isogalbuline synthétique de Schrecker (5*b*) et de la Galbuline naturelle de Ritchie (14).

3) *Spectre R M N*

A — *Galcatine naturelle* :

Les spectres R M N ont été pris sur le spectromètre Varian A-60 à la fréquence de 60 Mc /s en utilisant le $CDCl_3$ comme solvant et le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) :

$\delta = \frac{\Delta\nu \times 10^6}{60}$ avec $\Delta\nu$ en cps. représentant la séparation entre le zéro de référence et le pic étudié.

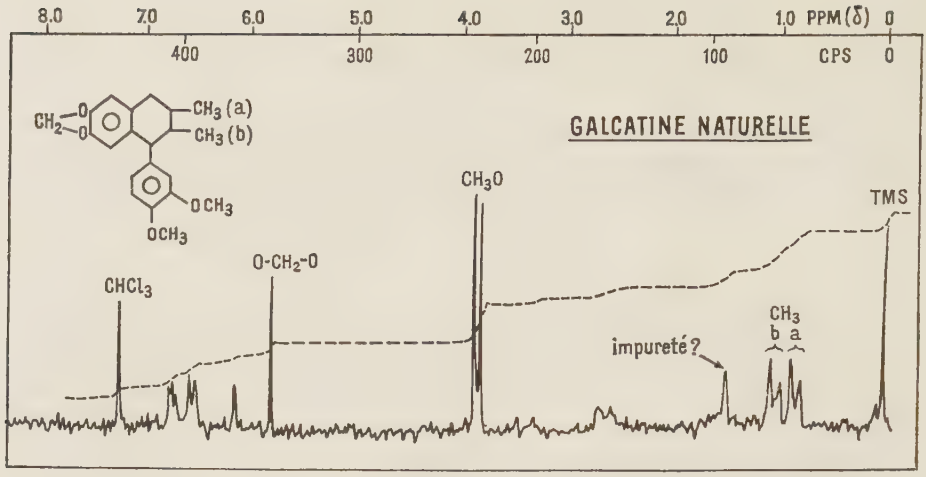
1 — Deux pics équivalant chacun à deux protons sur la courbe d'intégration, l'un avec trois pointes non résolues allant de $\delta = 6{,}78$ à $\delta = 6{,}68$ ppm, l'autre, un doublet à $\delta = 6{,}57$ et $\delta = 6{,}52$ ppm, peuvent être assignés respectivement aux protons benzéniques du noyau (A), en C_5 et C_8, et aux protons benzéniques du noyau (C) (*) en C_2' et C_6'.

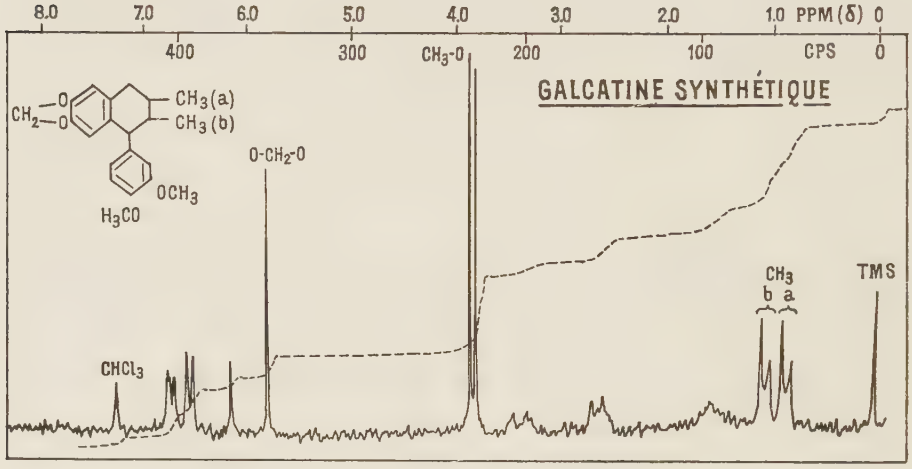
Le pic à $\delta = 6{,}13$ ppm serait dû au proton benzénique en C_5, avec un hydrogène sur la courbe d'intégration (99).

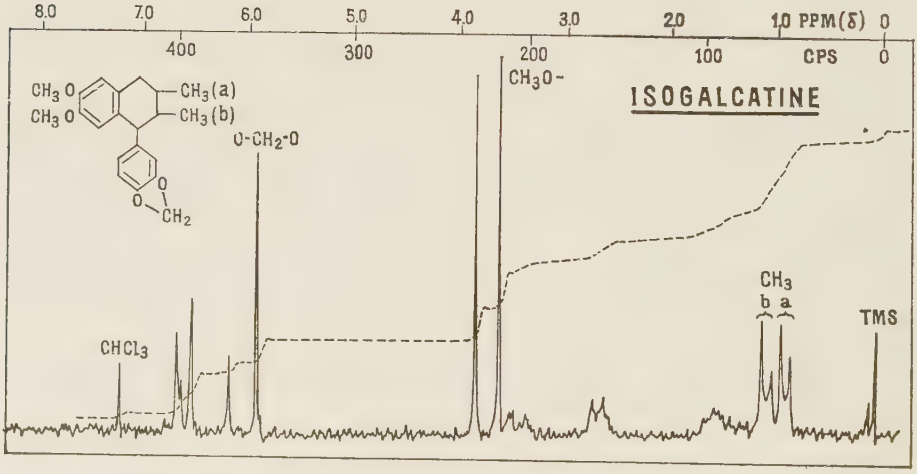
2 — Le pic à $\delta = 5{,}8$ ppm provient des deux protons du groupement méthylène dioxy avec deux hydrogènes sur la courbe d'intégration (15) (24*b*).

3 — Le doublet à $\delta = 3{,}86$ et $\delta = 3{,}82$ ppm est dû aux deux méthoxyles (24*b*) qui correspondent à 6 hydrogènes sur la courbe d'intégration.

(*) L'ordre de numérotation de la phényltétraline n'est pas celui de Hartwell (cf. note de la page 111).


8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 PPM(δ) 0
400 300 200 100 CPS 0
GALCATINE NATURELLE
CH2 O O
CH3 (a)
CH3 (b)
OCH3
OCH3
CH3O
TMS
O-CH2-O
CHCl3
impureté?
CH3
b a


8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 PPM(δ) 0
400 300 CH3-O 200 100 CPS 0
GALCATINE SYNTHÉTIQUE
CH2 O O
CH3 (a)
CH3 (b)
O-CH2-O
OCH3
H3CO
CH3
b a
TMS
CHCl3


8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 PPM(δ) 0
400 300 200 100 CPS 0
CH3O-
ISOGALCATINE
CH3 O
CH3 O
CH3 (a)
CH3 (b)
O-CH2-O
O
O CH2
CH3
b a
TMS
CHCl3

4 — Deux pics assez résolus allant de $\delta = 3{,}65$ à 3,25 ppm sont attribuables au proton en C_1 dans le noyau (B), lequel est couplé avec le proton en α sur le C_2 dans le même cycle.

5 — Un doublet plus ou moins résolu à $\delta = 2{,}7$ et 2,6 ppm correspond aux deux protons du méthylène en C_4 du noyau (B).

6 — Un multiplet non résolu allant de 1,75 à 1,48 qui présente néanmoins ici un pic (anormalement) détaché à $\delta = 1{,}52$ ppm, pouvant vraisemblablement être dû à une impureté, est assigné aux deux protons respectivement en position gem par rapport aux deux méthyles des carbones C_2 et C_3 du noyau (B).

7 — Deux doublets l'un à $\delta = 1{,}1$ et 1 ppm, l'autre à $\delta = 0{,}88$ et 0,78 ppm sont dûs aux deux méthyles en C_2 et C_3.

B — *Galcatine synthétique :*

Elle a le même spectre que le produit naturel sauf le pic anormalement détaché à $\delta = 1{,}52$ ppm parmi les pics non résolus allant de $\delta = 1{,}75$ à 1,48 ppm. En particulier le singlet à $\delta = 5{,}8$ ppm dû aux protons du dioxyméthylène et le doublet à $\delta = 3{,}87$ et 3,82 ppm dû aux deux méthoxyles nous confirment par leurs emplacements et leur courbe d'intégration qu'il s'agit de deux produits ayant la même structure, sans doute à quelques détails stériques près. Les deux spectres étant pratiquement superposables.

C. — *Isogalcatine :*

Elle a un spectre sensiblement différent des deux premiers par la position de certains pics caractéristiques. Ainsi le pic non résolu correspondant au proton en C_5 et C_8 est ici un doublet à $\delta = 6{,}68$ et 6,66 ppm.

Le pic dû au méthylène dioxy est ici à $\delta = 5{,}92$ ppm, alors qu'il se trouve à $\delta = 5{,}8$ ppm dans les deux autres. Surtout le doublet des deux méthoxyles est ici à $\delta = 3{,}84$ et $\delta = 3{,}58$ ppm au lieu d'être à $\delta = 3{,}86$ et $\delta = 3{,}82$ ppm comme dans les deux précédents spectres.

CONCLUSIONS

Cette synthèse nous a permis d'établir la réactivité relative des deux éthers phénoliques : le vératrol et le méthylène dioxybenzène vis-à-vis de la lactone XV. La condensation a lieu entre XV

(pour R = R′ = CH_3) et le vératrol en présence de $AlCl_3$ en donnant l'acide libre XVI et la tétralone XVII correspondante. Alors que pour RR′ = CH_2 la lactone XV n'arrive plus à se condenser avec le vératrol et *a fortiori* avec le méthylène dioxybenzène, en présence de $AlCl_3$. Mais le choix du $SnCl_4$, relativement plus doux, a permis la réalisation de cette opération d'abord entre XV (pour RR′ = CH_2) et le vératrol avec formation uniquement de l'acide libre XVI (où R_1 = R_2 = CH_3). ensuite entre XV (pour RR′ = CH_2) et le méthylène dioxybenzène avec formation exclusive de la cétone linéaire XVIII (où RR′ = R_1 R_2 = CH_2). Enfin pour R = R′ = CH_3 et en cas de condensation de la lactone XV avec le méthylène dioxybenzène, il faut utiliser également le chlorure stannique pour avoir à la fois le mélange de l'acide libre XVI (R_1 R_2 = CH_2) et de la cétone linéaire XVIII correspondante.

Les essais de synthèse des cyclolignanes par condensation en présence d'un catalyseur acide des éthers phénoliques avec des tétralones ou des tétralols substitués n'ont pas encore abouti à des résultats.

Enfin nous avons pu confirmer la structure de la galcatine qui est celle que Hughes et Ritchie lui ont assignée.

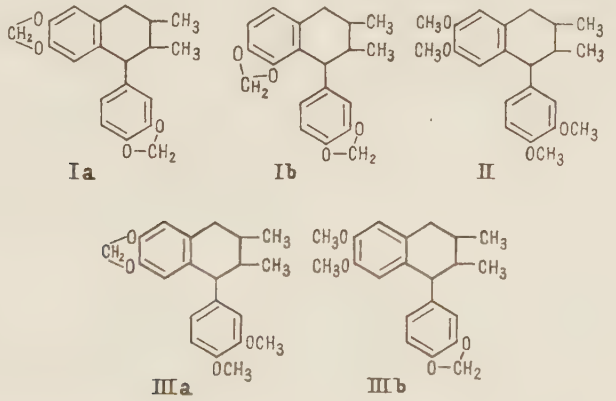
CHAPITRE IV

SYNTHÈSE DE LIGNANES DE LA SÉRIE DES PODOPHYLLINES : Diméthylrétrodendrine. Essais de transformation de celle-ci en Galbuline

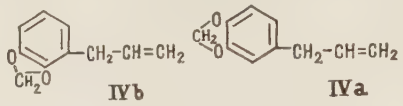
PARTIE THÉORIQUE

La conjonction de plusieurs données cohérentes et intéressantes a été à l'origine des travaux dont les résultats partiels sont exposés dans ce dernier chapitre de notre thèse.

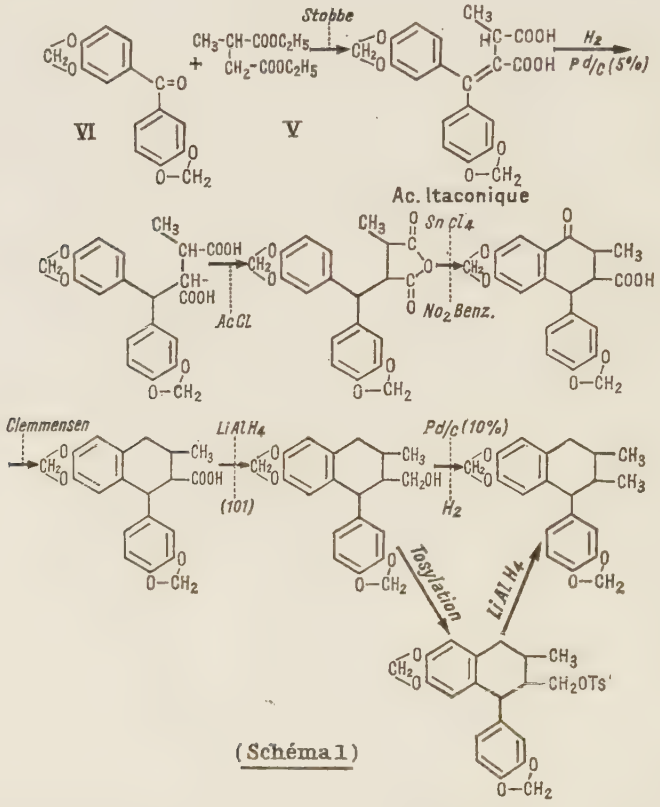
Alors que nous étions préoccupé encore par la synthèse de la Galcatine et de l'isogalcatine, STEVENSON (33) publia la structure probable de l'Otobaïne (I*a*). Son analogie avec les formules de la galbuline II, de la galcatine III*a* et de l'isogalcatine III*b* était assez évidente, tous étant des cyclolignanes du même groupe (2 : 2 : 1) de la classification de FREUDENBERG. Aussi avions-nous décidé de procéder à sa synthèse totale. Nous avions d'abord essayé d'obtenir sa forme racémique en nous aidant de la même technique qui nous avait conduit à la galcatine et à son isomère. Mais malheureusement nous n'avions pas pu aboutir à un corps défini correspondant à (I*a*) (cf. Chapitre III). Au moment où nous cherchions une autre voie permettant d'arriver à la structure I*a*, GILCHRIST (15) et ses collaborateurs publièrent une nouvelle formule de l'otobaïne



(*Ib*) (*). Dès lors nous avons pensé donner le nom d'isoötobaïne au corps (I*a*) dont l'existence dans la nature est très probable. Notre intérêt dans sa synthèse n'a pas pour autant diminué, d'autant plus qu'une voie synthétique menant au corps I*a* doit en principe conduire également à I*b* par simple substitution d'un isomère ortho-dioxyméthylène phényle au dioxyméthylène-3,4 phényle dans le noyau tétralinique, en faisant intervenir par exemple dans la synthèse, l'ortho-safrol IV*b* au lieu du safrol IV*a* (100).



Dans ces conditions, nous avons trouvé qu'il serait possible de préparer le corps (I*a*) par une condensation de Stobbe entre

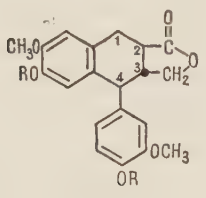


(*) Dans une lettre que R. Stevenson nous a adressée le 17 avril 1962, il nous a fait part de ses travaux plus récents sur l'Otobaïne dont la structure serait plutôt (I*b*).

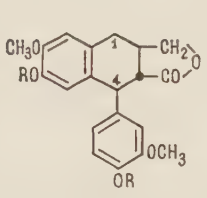
l'α- méthyl succinate d'éthyle V et la bis- (méthylène dioxy-3, 4)- benzophénone VI, puis en procédant comme il est indiqué dans le schéma 1.

La condensation de Stobbe ne nous a malheureusement pas donné satisfaction du fait de la très faible solubilité de la cétone VI dans le milieu reactionnel. Devant cette difficulté imprévisible, nous avons momentanément abandonné le schéma précédent.

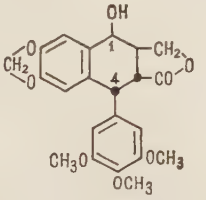
En 1954, Cisney et ses collaborateurs (5*a*) ont réussi à transformer l' α- conidendrine VII (R = H) naturelle en un corps non encore trouvé dans la nature, analogue aux podophyllines, auquel ils ont donné le nom de rétrodendrine VIII (R=H).



VII (2,3-trans)



VIII (trans/trans) 2,3 3,4



IX (trans/cis) 2,3 3,4

Ils ont pensé que l'éther diméthylique de ce corps VIII aurait quelques-unes des activités physiologiques que possèdent certaines podophyllines connues, telle que la podophyllotoxine IX. Sa divergence stérique au niveau des carbones 2, 3 et 4 avec les podophyllines actives n'a pas permis à ces auteurs d'en déceler les activités physiologiques escomptées, en particulier l'action inhibitrice vis-à-vis des tumeurs cancéreuses.

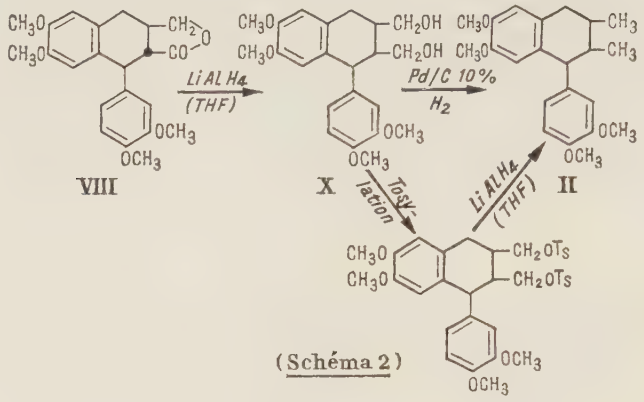
Nous avons pensé réaliser la synthèse totale de la Rétrodendrine diméthyléther, d'abord sous forme racémique, et la soumettre aux essais physiologiques. Le dédoublement ultérieur des deux formes nous permettrait à la suite d'essais analogues de nous rendre compte des configurations stériques dans les deux énantiomères et en particulier au niveau des carbones 2, 3 et 4.

En effet si la forme racémique n'a pas les propriétés physiologiques des podophyllines, il est vraisemblable que les deux formes actives soient trans-trans au niveau des carbones 2, 3 et 4.

Ceci sera alors confirmé par les essais sur chacun des deux énantiomères. Mais si la forme *dl* est physiologiquement active, il en serait de même pour l'un des deux antipodes optiques, en supposant que l'autre forme corresponde à l'échantillon de Cisney.

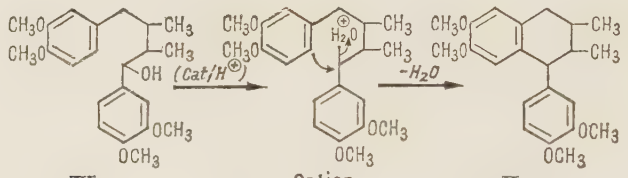
En dehors de cette considération physiologique, nous pensons

pouvoir transformer la rétrodendrine diméthyl éther en Galbuline par l'une des deux voies suivantes (schéma 2) :



(Schéma 2)

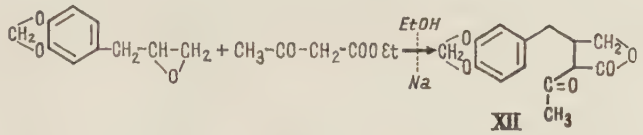
Avant même d'élaborer le schéma de synthèse de ce diméthyl éther de la Rétrodendrine, un autre intermédiaire XI hypothétique dans la formation de la Galbuline, récemment mentionné par Birch et Djerassi (7) (13) et dont la synthèse serait à notre avis assez voisine de celle de la diméthyl-rétrodendrine, a retenu également notre attention. Sa conversion en Galbuline serait très simple et se ferait au contact d'un agent de condensation acide convenablement choisi, comme il est indiqué dans le schéma 3 :



(Schéma 3)

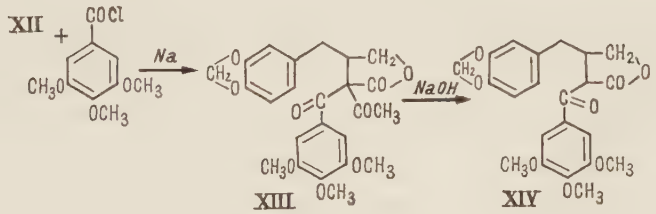
Restait à trouver les méthodes d'obtention de chacun des deux corps VIII et XI. En 1936, Haworth (53) au cours de ses tentatives de synthèse de la déhydroanhydropicropodophylline, avait essayé sans succès de préparer l' α - (triméthoxy-3,4,5 benzoyl) β -(méthylène dioxy-3,4 benzyl) butyrolactone XIV par l'action de triméthoxy-3,4,5 benzoyl acétate d'éthyle sodé sur l'oxyde de safrol. Il avait par contre réussi la condensation de l'oxyde de safrol avec

l'acétylacétate d'éthyle sodé en α -acétyl β -(méthylène dioxy-3, 4 benzyl) butyrolactone (XII), soit :



L'action du chlorure du triméthoxybenzoyle sur la lactone XII avait abouti à la formation du composé d'addition XIII dont l'hydrolyse par la soude donna le produit visé XIV.

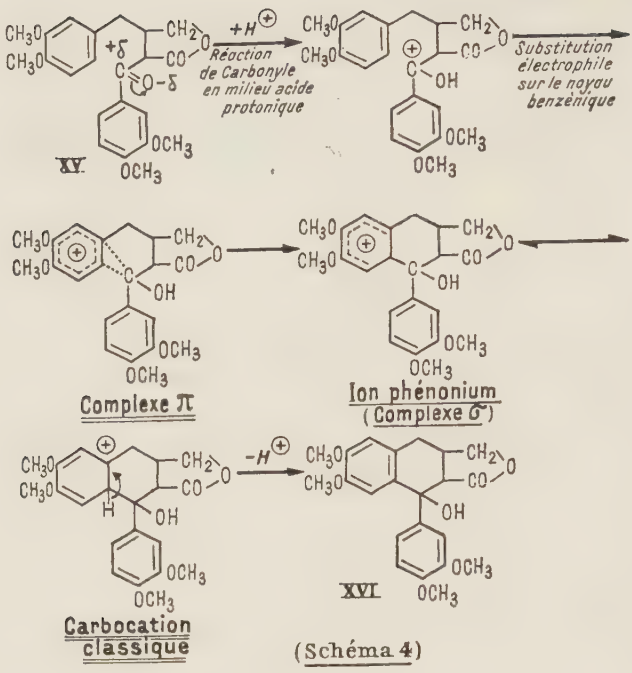
En dépit de l'échec enregistré par HAWORTH de faire agir directement le triméthoxybenzoylacétate d'éthyle sodé sur l'oxyde de safrol, nous avons pensé préparer l'analogue du composé XIV. Ainsi dans une expérience qui, à notre connaissance, n'avait pas encore été tentée antérieurement à nos travaux, nous avons pour la première fois réussi la condensation d'un ester β -cétonique, en l'occurrence le vératroylacétate d'éthyle sodé, avec l'oxyde d'eugénol méthyléther. Cette opération, contrairement à toute attente, a facilement réussi dans l'alcool absolu à la température ambiante par abandon pendant au moins 3 jours.



Le corps XV obtenu est transformé en la diméthylrétrodendrine par deux voies différentes.

Dans un premier essai, nous l'avons soumis à la cycloaldolysation en milieu acide (53) (102) dont l'interprétation électronique est résumée dans le schéma 4.

L'alcool tertiaire XVI ainsi obtenu est déshydraté au contact du bisulfate de potassium à chaud en déhydrodiméthyl rétrodendrine XVII, laquelle fournit, par hydrogénation, la rétrodendrine diméthyléther VIII.



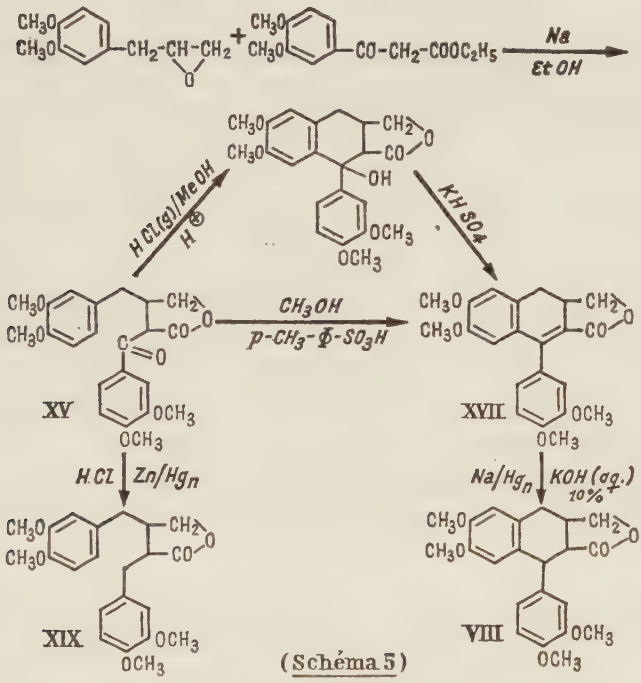
(Schéma 4)

Dans un second essai, l' α -vératroyl β -vératryl butyrolactone XV est directement transformée en déhydrodiméthylrétrodendrine XVII par chauffage au reflux dans le méthanol pendant 24 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique. La suite des réactions peut être conçue comme suit : (schéma 5).

Le passage de la diméthylrétrodendrine à la galbuline suivant la technique décrite par Schrecker et Hartwell (5*b*) à propos de la transformation des lignanes lactoniques en leurs dérivés alkylés complètement réduits, ne nous a pas encore donné entière satisfaction. Car si nous avons pu transformer aisément la lactone VIII en diol correspondant X, par contre le passage de ce dernier, c'est-à-dire du diméthylisolaricirésinol X à la Galbuline II par l'intermédiaire du ditosylate, n'a pas encore réussi malgré deux essais consécutifs (*).

(*) Cf. note de la page 198.

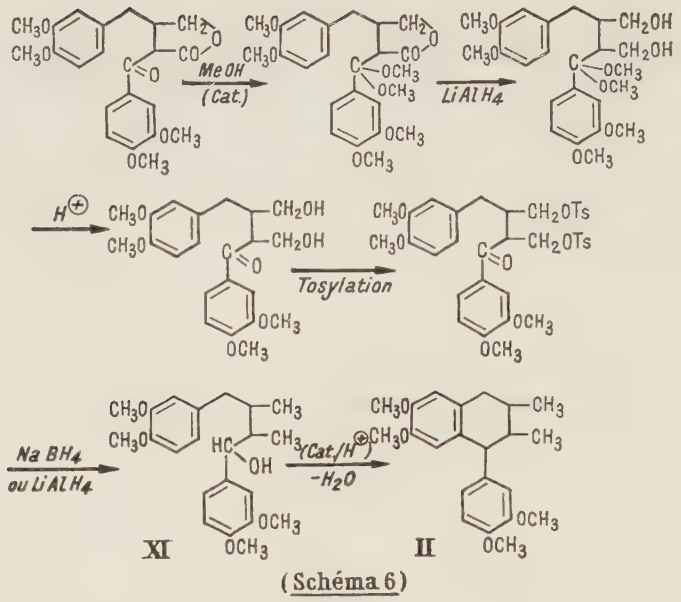
L'obtention de l'alcool secondaire XI à partir de la cétone lactonique XV peut se faire par une suite de réactions assez délicates (schéma 6), savoir : blocage de la fonction cétone sous forme de cétal (103), réduction sélective de la fonction lactonique en diol au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium. Régénération de la cétone par l'action de l'acide chlorhydrique (2N). Tosylation du diol puis réduction de la molécule ainsi formée au $NaBH_4$ ou $LiAlH_4$ pour aboutir finalement au composé XI dont la cyclodéshydratation conduit à la Galbuline II.



(Schéma 5)

L'heureux aboutissement de ces deux nouvelles méthodes synthétiques de la Galbuline nous permettra d'envisager à nouveau la synthèse de l'Isoötobaïne et de l'Otobaïne par l'application des techniques mises en jeu dans les schémas 2, 3, 5 et 6.

Des essais physiologiques, notamment l'étude de l'activité fungistatique et fungicide de la Diméthylrétrodendrine vis-à-vis du



(Schéma 6)

Microsporum Audouini, du *Trichophyton* et d'*Epidermophyton*, ainsi que son action inhibitrice éventuelle à l'égard des tumeurs cancéreuses, sont en cours dans des laboratoires spécialisés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1) Bis-(méthylènedioxy-3,4), benzophénone ($C_{15}H_{10}O_5$). VI

a) *Méthylènedioxy bènzène :* préparé par la méthode de décarboxylation catalytique (Pd/C 10 %) de l'héliotropine (pipéronal) (104) avec un rendement de l'ordre de 80-90 %.

b) *Chlorure de pipéronoyle* (*) : préparé d'après la technique de Barger (105) en chauffant au bain d'huile à 80° pendant 3 heures, un mélange de 53 g (0,32 moles) d'acide pipéronylique et de 88,5

(*) Par analogie au benzène et ses dérivés, et conformément à l'usage de certains auteurs (10) nous désignons : par pipéronyle, le méthylènedioxy 3,4 benzyle ; par pipéronoyle le méthylènedioxy 3,4 benzoyle ; par acide pipéronylique, l'acide méthylènedioxy 3,4 benzoïque. Le reste méthylènedioxy 3,4 phényle n'a pas un nom vulgaire, aussi le désignerons-nous par méthylènedioxy 3,4 phényle, d'après la nomenclature classique. Il en sera de même pour le méthoxy 3 hydroxy 4 phényle ainsi que pour le diméthoxy 3,5 hydroxy 4 phényle.

ml (1,23 moles) de chlorure de thionyle. Après élimination de l'excès de $SOCl_2$ (B : 78,8° : 746 mm), le chlorure de pipéronoyle est obtenu à 140-141° sous 8 mm. F = 80°. Il peut être cristallisé dans le benzène sous faible volume.

c) *Bis-(méthylénedioxy-3,4) benzophénone :* est obtenu par condensation de Friedel-Crafts (87) entre 30 g (0,245 moles) de méthylènedioxy benzène et 48,5 g (0,263 moles) de chlorure de pipéronoyle dans 200 ml de CH_2Cl_2 en présence de 79,7 g (35,7 ml ou 0,31 moles) de $SnCl_4$ (chlorure stannique). Après 24 heures d'abandon sous agitation périodique, le mélange est décomposé par 180 ml de HCl conc. Un nouvel abandon sous agitation pendant 24 heures, suivi de transvasement dans 600-800 ml de NaCl aqueux (10 %), extraction au CH_2Cl_2 (1500 ml), lavage de l'extrait au NaCl (2 %) (60 ml), filtration sur Célite 545 dans un entonnoir à verre fritté, réduction du volume à 500 ml, séchage sur $CaCl_2$ anhydre, évaporation à sec et dissolution dans 500 ml de benzène puis chromatographie sur alumine à pH 4,8 dans les conditions suivantes :

Eluant : benzène.

Eluat : est évaporé à sec sous vide et le résidu cristallisé dans le benzène.

Séchage des cristaux sur KOH et P_2O_5 sous vide F : 149-150°.

Analyse $C_{15}H_{10}O_5$ (270,23)

Calc. % 66,67 Tr. % 66,28
3,73 3,67

Spectre IR : Bande cétonique $\rangle C = O$ à 1630 cm^{-1}.

Bande caractéristique du méthylènedioxy à 925 cm^{-1}.

Spectre UV λ (max) 209 mμ (logε 4,11) ; 236 mμ (logε 4,30) ; 320 mμ (logε 4,18) (conc. $4{,}10^{-5}$ moles/l dans l'éthanol).

2) Pyrotartrate d'éthyle ($C_9H_{16}O_4$). V

a) *Préparation d'acide pyrotartrique selon la technique de* Bishoff *et* Voit (93*a*). 80 g (0,5 moles) de malonate d'éthyle, 11,5 g (0,5 moles) de Sodium et 91 g (0,5 moles) d'α -bromopropionate d'éthyle sont mis à réagir dans 400 ml d'alcool absolu. Après traitement habituel, le propényltricarboxylate d'éthyle est soumis à l'hydrolyse acide accompagnée de décarboxylation dans les proportions suivantes : 1 vol. d'ester, 1 vol. d'acide HCl conc. et 2 vol. d'eau. Après chauffage au reflux pendant 2 heures, le mélange est réduit sous vide à

un petit volume, filtré et extrait à l'éther. L'extrait est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et évaporé. Le résidu cristallisé dans l'eau donne des cristaux blancs, avec F = 112—115°.

b) *Pyrotartrate d'éthyle.* Est obtenu par estérification de l'acide libre (26 g) (0,25 moles) avec l'éthanol absolu (100 ml) (2 moles) dans le benzène anhydre (150 ml) et en présence d'acide sulfurique conc. (10 ml) sous ébullition (avec jaquette électrique chauffante) pendant 14 heures (106 *a*). Après les traitements habituels : versement dans l'eau (3 vol.), séparation de la couche benzénique, lavage au bicarbonate de sodium sat. et à l'eau, séchage sur $Na_2 SO_4$, l'ester est distillé sous 15 mm à 109-110° (Pds. 31 g). Il se présente comme une huile incolore et inodore (106 *b*).

3) Condensation de Stobbe

Cette opération n'a pratiquement pas réussi dans 220 ml de t-butanol (supposé être le solvant de choix pouvant donner le meilleur rendement) lorsque 22,5 g (0,083 moles) de la cétone VI et 31g (0,165 moles) de l'ester pyrotartrique sont mis à réagir en présence de 4,32 g (0,11 at. g) de potassium sous ébullition et dans l'atmosphère d'azote pendant 15 heures (87). L'un des réactifs, notamment la cétone, n'étant pratiquement pas soluble dans l'alcool ter-butylique.

4) Oxyde de méthyleugénol ($C_{11}H_{14}O_3$)

Ce liquide huileux, à faible odeur agréable et légèrement coloré, est préparé selon la méthode de Fourneau et Tiffeneau (107*b*).

a) *Méthyleugénol.* A 100 g d'eugénol dans 200 ml de méthanol ajouter 180 g de sulfate de méthyle et refroidir à 10°. Y introduire 150 g de KOH dans 300 ml d'eau sous de vigoureuses agitations et laisser réagir. Quand il n'y a plus de réaction, extraire à l'éther, laver à l'eau jusqu'à neutralité (107*a*).

b) *Oxyde de méthyleugénol.* Sans sécher l'extrait éthéré contenant environ 0,61 moles de méthyleugénol, y ajouter 64,8 g (0,30 moles) d'oxyde rouge de mercure, 155 g (0,61 moles) d'iode et 5,4 g (0,3 moles) d'eau. Laisser réagir pendant une nuit avec agitation périodique si possible. Filtrer la liqueur éthérée, laver à l'eau iodurée (IK), sécher sur Na_2SO_4 puis agiter pendant un ou deux jours en présence de la potasse caustique pulvérisée. Filtrer, laver à l'eau trois fois, laisser sécher sur du Na_2SO_4, chasser l'éther et rectifier sous vide. L'oxyde de méthyleugénol passe entre 165-170° sous 15 mm.

5) Vératroylacétate d'éthyle ($C_{13}H_{16}O_5$)

Le mode d'obtention est décrit dans le chapitre II, partie expérimentale, n° 4, page 146.

6) Oxo-rétromatairésinol diméthyléther ($C_{22}H_{24}O_7$). XV

La condensation entre l'oxyde de méthyleugénol (27 g ou 0,13 moles) et le vératroylacétate d'éthyle (37 g ou 0,15 moles) a lieu dans l'alcool absolu (150 ml) préalablement transformé en alcoolate de sodium par dissolution de 3,45 g (0,15 At. g) de sodium. Le mélange est abandonné pendant 3,5 jours à la température ambiante. Durant ce temps il est devenu jaune-brun avec séparation de dépôt solide blanc (sans doute de $NaOC_2H_5$). Par addition d'eau jusqu'à début de trouble blanchâtre, le dépôt solide passe en solution. L'acidification par HCl conc., l'extraction au benzène de la masse huileuse qui s'est séparée, le lavage de l'extrait à l'eau et le séchage sur Na_2SO_4 se sont ensuivis. L'évaporation sous vide et la cristallisation dans le méthanol ont donné des aiguilles blanches rassemblées en touffes, avec F : 135-36° (Pds 33,5 g).

Analyse $C_{22}H_{24}O_7$ (400,41)

Calc. %	65,99	Tr. %	65,83 66,35
	6,04		5,83 6,21

Spectre IR : Bande lactonique $\rangle$ C = O à 1760 cm^{-1}.
Bande cétonique $\rangle$ C = O à 1670 cm^{-1}.

Spectre U V λ mμ (max.) : 231 (log ε 4,46) ; 379 (log ε 4,21) 310 (log ε 4,05) (conc. 3,63 10^{-5} moles/l dans l'éthanol).

7) Matairésinol diméthyléther ($C_{22}H_{26}O_6$). XIX

Par réduction de l'oxo-rétromataïrésinol diméthyléther XV (1 g) au moyen de l'amalgame de zinc (4 g) dans un mélange de 4 ml de HCl conc. et 3 ml d'eau au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange est extrait à l'éther (légère fluorescence bleue de l'extrait), lavé à l'eau, au bicarbonate de sodium (5 %) et à l'eau puis séché sur $CaCl_2$ anhydre. L'évaporation du solvant laisse une

substance huileuse qui cristallise difficilement dans le méthanol sous forme de cristaux blancs en oursins ; F = 101-102° (Racémique). Litt. 127-128° ; $[\alpha]_D$-36° ($CHCl_3$) (1).

Analyse $C_{22}H_{26}O_6$ (386,43)

Calc. %	68,38	Tr. 68,12
	6,78	6,92

Spectre IR : Bande lactonique $\rangle C = O$ à 1760 cm^{-1}.

Disparition de la bande cétonique $\rangle C = O$ à 1670 cm^{-1}.

Spectre UV : λ mμ (max.) 240 (log ε 4,01), 281 (log ε 3,83) (conc. 4,02 10^{-5} moles/l dans le dioxane).

8) Hydroxy-1 diméthylrétrodendrine ($C_{22}H_{24}O_7$). XVI

a) *Méthode à l'acide chlorhydrique aqueux* (102).

1 g de cétone lactonique XV est mis en suspension dans le méthanol (20 ml) en présence de 10 ml d'acide HCl conc. pendant 5 jours. Le solide passe en solution progressivement avec apparition de coloration rose-violet. Addition d'eau, extraction à l'éther, lavage à l'eau, au bicarbonate de sodium, puis à l'eau, séchage sur Na_2SO_4 s'ensuivent. L'évaporation et la cristallisation du résidu dans le méthanol (2 fois) donnent un solide blanc (370 mg) avec F : 160° (décomposition avec forte coloration violette).

Analyse $C_{22}H_{24}O_7$ (400,41)

Calc. %	65,99	Tr. % 66,72
	6,04	5,53

Spectre IR. Ne présente pas de bande lactonique ni cétonique ni alcoolique dans la région 2970-3700 cm^{-1} pour cette dernière.

Conclusion. C'est un produit autre que XVI.

b) *Méthode à l'acide chlorhydrique aqueux à chaud.*

1 g de cétone lactonique XV est chauffé pendant environ 30 mn dans 20 ml de méthanol en présence de 10 ml de HCl conc. Après refroidissement et addition d'eau, un produit huileux est isolé en suivant les traitements précédents. Il cristallise dans le

méthanol (2 fois), avec F : 115-116° (décomposition avec coloration violette) (Pds 600 mg).

Analyse $C_{22}H_{24}O_7$ (400,41)
Calc. % 65,99 Tr. % 67,71 68,23
6,04 6,26 6,17

Spectre IR : ne correspond pas non plus à la structure escomptée.

c) *Méthode à l'acide chlorhydrique gazeux à chaud.*

1 g de lactocétone XV est chauffé pendant 1 /2 heure au bain-marie au reflux dans 20 ml de méthanol contenant de l'acide chlorhydrique gazeux (q. s.). Le mélange est refroidi, additionné d'eau jusqu'à trouble blanchâtre persistant, extrait au $CHCl_3$, lavé à l'eau (3 fois), séché sur Na_2SO_4 et le solvant évaporé sous vide. Le résidu jaune orangé cristallise très difficilement dans le méthanol (2 fois), F : 105-107° (assez hygroscopique).

Analyse $C_{22}H_{24}O_7$ (400,41)
Calc. % 65,99 Tr. % 65,58
6,04 6,73

Spectre IR : Bande OH à 3475 cm^{-1} (large avec forte intensité) (68*d*).

Bande lactonique $\rangle C = O$ à 1693 cm^{-1} (68*a*).

Absence de bande $\rangle C = O$ cétonique.

Des caractéristiques des deux premières bandes il ressort qu'il y a chélation entre le OH alcoolique et le C = O lactonique, c'est-à-dire qu'on a un noyau de Chélate à 6 éléments.

9) Déhydrodiméthylrétrodendrine ($C_{22}H_{22}O_6$). XVI

a) *Par action catalytique d'acide paratoluène sulfonique.*

On a fait agir environ 147 mg d'acide p-toluène sulfonique sur 1,3 g de cétolactone XV dans 20 ml de méthanol au reflux pendant 21 heures. Le mélange rose-violet refroidi, est additionné d'eau (10 ml) et de 100 mg de carbonate de sodium anhydre pour éliminer l'acide p-toluène sulfonique. La solution devenant jaune foncé est débarrassée du méthanol sous vide, additionnée d'eau et extraite au $CHCl_3$. L'extrait est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et évaporé sous vide. Le résidu cristallisé dans le méthanol (3 fois) donne des cristaux bruns (25 mg), F : 225-26°.

Analyse $C_{22}H_{22}O_6$ (382,40)
Calc. % 69,10 Tr. % 68,87
5,80 5,92

Spectre IR (*) : Bande lactonique à 1750 cm^{-1}.
Disparition de la bande cétonique à 1670 cm^{-1}.
Apparition de la bande éthylénique à 1635 cm^{-1}.
Présence de doublet caractéristique du reste styryle à 1608 et à 1594 cm^{-1}.

Spectre UV λ (max.) : 223 mμ (log ε 4,25), 240 mμ (4,27), 260 (4,12), 345 (4,10), conc. 3,8 10^{-5} moles /l).

b) *Par déshydratation au moyen de bisulfate de potassium*

Environ 4 g d'hydroxy-l diméthylrétrodendrine XVI sont chauffés pendant 3 /4 d'heures au bain métallique à 180° avec 8 g de $KHSO_4$. Le mélange refroidi est extrait au $CHCl_3$ après addition d'eau. L'extrait est lavé à l'eau, au bicarbonate de soude (5 %), à l'eau puis séché sur $CaCl_2$ anhydre. L'évaporation sous vide du solvant laisse un résidu qui est purifié au noir animal dans le $CHCl_3$. Trois cristallisations dans l'alcool donnent de petits cristaux jaunes en forme de paillettes (970 mg), F : 225-226°.

$F_{mél.}$: aucun abaissement n'a été enregistré.

Analyse $C_{22}H_{22}O_6$ (382,40)

Calc.	% 69,10	Tr.	% 68,94
	5,80		5,98

Spectre IR : Disparition de la bande OH à 3475 cm^{-1}.
Présence de la bande lactonique $\rangle C = O$ à 1730 cm^{-1}.
Apparition de la bande éthylénique à 1625 cm^{-1}.
Présence de doublet caractéristique du reste styryle à 1600 et à 1585 cm^{-1}.

Spectre UV : λ (max.) : 225 mμ (log ε 4,28), 240 (4,29), 260 (4,14), 345 (4,12) (conc. : 393 10^{-5} moles /l).

10) Diméthylrétrodendrine ($C_{22}H_{24}O_6$). VIII

L'hydrogénation pendant 6 à 7 heures de 833 mg de déhydrorétrodendrine diméthyléther par 70 g d'amalgame de sodium à 4 % dans un mélange bouillant au reflux (jaquette chauffante) de 20 ml de potasse à 10 %, 10 ml d'eau, 10 ml de toluène et 0,5 ml de dioxane a conduit au produit cherché après filtration, lavage du résidu métallique à l'eau puis à l'éther, rassemblement des eaux et éther de lavage, évaporation de l'éther, acidification à l'acide chlorhydrique

(*) Ce spectre a été pris dans le nujol sur l'appareil Unicam SP 100, à l'encontre des autres qui ont été faits dans le nujol sur l'appareil de Baird.

concentré (15 ml) et addition de 25 ml d'eau, chauffage au reflux pendant 30 mn. Extraction de la solution aqueuse au chloroforme, lavage de l'extrait à l'eau, au bicarbonate de sodium (5 %), à l'eau et séchage sur $CaCl_2$. Evaporation sous vide et cristallisation du résidu sirupeux jaune dans le méthanol (2 fois) donnant 50 mg de cristaux blancs, F : 190-191° (Litt. : 189,5 191,5° (5*a*) ; 187° (108*a*) ; 189-190,5 (108*b*).

Analyse $C_{22}H_{24}O_6$ (384,41)

Calc.	% 68,73	Tr.	% 68,86
	6,29		6,50

Spectre IR : présence de la bande lactonique $\rangle C = O$ à 1758 cm^{-1} (Litt. : cette bande est signalée à 5,60 μ c'est-à-dire à 1780 cm^{-1} (108*b*) ; disparition de la bande éthylénique à 1625 cm^{-1}.

Spectre UV λ (max.) : 213 mμ (log ε 4,30), 281 (3,64), litt. : 283 mμ (108 *b*). (conc. : 3,65 10^{-5} moles /l, alcool).

11) Iso-laricirésinol diméthyléther ($C_{22}H_{28}O_6$). X

235 mg de Rétrodendrine diméthyléther VIII dans 8 ml de THF (tétrahydrofuranne) anhydre et 5 ml de dioxane (mis au contact de Al_2O_3 pendant plusieurs jours) sont ajoutés sous agitation par petites portions (1 /2 heure durant) à une suspension de 300 mg de $LiAlH_4$ dans 5 ml THF, refroidie à la glace. Après l'addition, le mélange est chauffé trois quarts d'heure au bain-marie à 60° sous agitation puis abandonné en maintenant l'agitation à la température ambiante pendant 2 heures. Il est refroidi à la glace puis décomposé d'abord à l'acétate d'éthyle (20 ml) puis au chlorure d'ammonium saturé (20 ml). Après filtration, la phase solide est épuisée à l'alcool bouillant. Le filtrat et l'alcool d'épuisement sont rassemblés puis évaporés sous vide. Le résidu est additionné d'eau pour dissoudre les sels. Il se sépare une substance huileuse en petites gouttelettes qui est extraite au $CHCl_3$, lavée à l'eau et séchée sur Na_2SO_4. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui cristallise facilement sous forme de petits grains blancs (60 mg) F : 144-145° (racémique) Litt. : 166-67° $[\alpha]_D$ + 20° ($CHCl_3$) (1) (5*b*).

Nota : L'emploi de dioxane et le chauffage au bain-marie ont été nécessaires ici pour maintenir la lactone en solution (5*b*).

Analyse : $C_{22}H_{28}O_6$ (388,44)

Calc.	% 68,02	Tr.	% 68,14
	7,27		7,42

Spectre IR : Bande OH à 3300 cm^{-1}.

Disparition de la bande lactonique C = O à 1758 cm^{-1}.

Spectre UV : λ (max.) : 215 mμ (log ε 4,33), 281,5 (3,79).

12) Essai de tosylation de l'iso-laricirésinol diméthyléther X

a) En suivant la technique de Schrecker et Hartwell (5*b*) 300 mg de diol sont traités par 1 g de chlorure d'acide para-toluène sulfonique dans 9 ml de pyridine anhydre dans les conditions indiquées, sauf que la décomposition à la glace est retardée de 12 heures. Pendant ce temps le mélange est conservé à la glacière dans le freezer. Le lendemain il est décomposé à la glace et laissé au froid pendant 45 mn. Le produit est extrait au $CHCl_3$, lavé à l'acide chlorhydrique (50 %) froid, à l'eau, au bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. Il est séché sur Na_2SO_4 et évaporé. Le résidu ne voulant pas cristalliser dans le méthanol s'est révélé identique au produit de départ X, après cristallisation dans le benzène.

b) Dans un deuxième essai, 700 mg de diol sont traités, exactement suivant les indications de la référence (5*b*) par 1,8 g de chlorure d'acide para-toluène sulfonique dans 8 ml de pyridine anhydre sous refroidissement à la glace et agitation magnétique. Après 2 heures d'abandon au froid, décomposition à la glace et nouvel abandon au froid, le produit est extrait au $CHCl_3$ et traité comme précédemment. La cristallisation dans le méthanol donne une substance qui fond à la température ambiante. Ce produit par contre ne cristallise plus dans le benzène même après plusieurs jours au froid.

Hydrogénolyse du tosylate. La réduction du tosylate précédent (environ 1 g) à l'hydrure double de lithium et d'aluminium (600 mg) dans 60 ml de THF (tétrahydrofuranne) anhydre bouillant pendant 3 heures a donné après traitement habituel un résidu huileux dont la cristallisation dans le méthanol, laisse difficilement déposer un produit blanc très fin. Son identification indique qu'il s'agit sans doute d'impureté (n'absorbant pas dans l'UV par exemple, contrairement aux prévisions). Les eaux-mères sont toujours au froid en attendant que d'autres cristaux s'en séparent (*).

13) Essai d'acétalisation de l'oxorétromatairésinol XV (103)

1,4 g de cétolactone XV sont chauffés dans 20 ml de méthanol pendant 5 à 7 mn au reflux en présence de 50 mg d'acide para-toluène sulfonique. Le mélange refroidi est neutralisé au méthylate

(*) Entre temps le produit (la galbuline racémique) a cristallisé, après plusieurs mois d'attente, sous forme de cristaux blancs fondant à 115-116° (litt. 116-117°C) (49). Son spectre IR dans le nujol est pratiquement identique (aux détails stériques près) à celui de l'échantillon naturel reproduit par Schrecker et Hartwell (5*b*). Les analyses élémentaires trouvées correspondent également aux données théoriques calculées à partir de la formule (II).

de sodium, extrait au $CHCl_3$ lavé trois fois à l'eau puis séché sur le sulfate de sodium anhydre. L'évaporation du solvant laisse un résidu huileux qui s'identifie au produit de départ après cristallisation dans le méthanol, sous forme d'aiguilles blanches ; F : 135-136°.

CONCLUSIONS

Dans ce chapitre, les faits suivants ont été mis en évidence :

1 — Les cyclolignanes du groupe 2 : 2 : 1 peuvent être préparés à partir de leurs homologues à fonction lactonique de la « série normale », telle la conidendrine, ou de la « série retro », telle la rétrodendrine et dérivés, par une suite de transformations classiques, savoir : *a)* réduction de la fonction lactonique en diol par l'hydrure double de lithium et d'aluminium ;

b) tosylation du diol obtenu par le chlorure d'acide p-toluène sulfonique en présence de pyridine ;

c) hydrogénolyse du ditosylate formé au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium pour avoir finalement le cyclolignane escompté.

2 — La condensation directe entre l'aroylacétate sodé, en l'occurrence le vératroylacétate d'éthyle sodé et l'oxyde d'allyl-1 benzène substitué en milieu alcoolique, est possible et se fait avec un assez bon rendement.

3 — La cyclocondensation, genre d'aldolisation faisant intervenir un mécanisme de substitution électrophile entre un noyau benzénique et le carbocation d'un groupement carbonyle en présence d'un acide protonique, quoique ayant lieu en général sous l'influence, soit de l'acide chlorhydrique gazeux ou de l'acide chlorhydrique aqueux, n'a pu être réalisée dans notre cas particulier qu'avec la forme gazeuse de cet acide.

4 — L'acide para-toluène sulfonique a joué ici un double rôle d'agent de cyclocondensation et de déshydratation. Ce qui a motivé sa substitution à la fois à l'acide chlorhydrique gazeux en tant que promoteur de cyclisation et au bisulfate de potassium en tant que déshydratant.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Comme presque toutes les classes de produits naturels, celle des lignanes nous offre également un vaste domaine d'études assez fécond comportant la chimie extractive, la détermination de structure, la synthèse de nouvelles substances, la stéréochimie, la biogénèse, la chimie physiologique, etc...

En ce qui nous concerne, quelques aspects bien déterminés de la chimie des lignanes ont fait l'objet de nos recherches.

1) Une nouvelle méthode de synthèse de certains lignanes vrais tétrahydrofuranniques a pu être élaborée par application et extension de techniques déjà connues. Étant donnée la facilité avec laquelle les esters aroylacétiques subissent la duplication moléculaire au niveau du groupement méthylénique actif, nous avons profité de cette possibilité pour préparer une série de diaryl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 furannes (VIII) dont plusieurs avaient déjà été décrits dans la littérature. En partant de tels esters, nous avons procédé à une réduction en deux étapes qui a conduit aux diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes (VI), précurseurs directs des lignanes vrais Galgravine et Galbacine. Les intermédiaires diaryl-2,5 diméthyl-3,4 furannes ont été préalablement obtenus par Blears et Haworth à partir des α -bromopropiophénones dont la duplication conduit à des diaryl-1,4 diméthyl-2,3 butanediones-1,4. En milieu acide les formes énoliques de telles dicétones donnent naissance aux précurseurs (VI) des lignanes vrais du type Galgravine et Galbacine et se transforment en ces derniers par hydrogénation catalytique en présence du noir de palladium.

L'élaboration des analogues structuraux de l'Olivile et plus particulièrement de son éther diméthylique nécessite la préparation préalable des diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 furannes (IX). Nous avons constaté que les dérivés furanniques (IX) se laissent réduire sélectivement par le charbon palladié au niveau des deux groupements hydroxyméthyliques. A notre avis une telle hydrogénation catalytique des systèmes hydroxyisoallyliques en des restes isoallyliques est sans précédent dans le domaine des lignanes. Des essais d'hydrogénation sélective des intermédiaires (IX) en des diaryl-2,5 dihydroxyméthyl-3,4 tétrahydrofurannes (X) n'ont pas encore abouti à des résultats concluants.

2) Nous avons confirmé par synthèse totale la structure de la Galcatine et de son isomère non encore trouvé dans la nature. Les auteurs hongrois Müller et Vajda ont accédé à la structure de la Galbuline (1) par la condensation du vératrol avec la γ -norvératryl α, β -diméthyl butyrolactone en présence du chlorure d'aluminium. L'application d'une telle condensation pour l'obtention de la Galcatine (II*b*) et de l'Isogalcatine (II*a*) ne nous a pas donné satisfaction en raison de la fragilité du méthylène dioxybenzène ou du reste dioxyméthylénique intervenant dans la structure de la butyrolactone vis-à-vis du chlorure d'aluminium. Nous avons cependant trouvé qu'en effectuant cette condensation avec le chlorure stannique, catalyseur qui, à notre connaissance, n'avait pas encore été appliqué à de telles synthèses (et dont l'action est plus ménagée que celle du chlorure d'aluminium, car il évite la résinification du milieu réactionnel), un racémique ayant la structure de la Galcatine peut être obtenu dans de bonnes conditions. Une telle technique que nous avons également appliquée à la synthèse de l'Isogalcatine pourra probablement être généralisée à l'élaboration d'autres lignanes comportant des groupements fonctionnels sensibles aux réactifs acides.

3) Quant à la préparation de l'α - (diméthoxy-3,4 benzoyl) β -(diméthoxy-3,4 benzyl) butyrolactone (XV) nous avons trouvé qu'elle se forme par action directe en milieu alcoolique du vératroylacétate d'éthyle sodé sur l'oxyde d'eugénol méthyléther. A notre connaissance, une telle condensation est la première dans son genre, d'autant plus que Haworth avait enregistré un échec dans ses tentatives d'action directe du triméthoxy-3,4,5 benzoylacétate d'éthyle sur l'oxyde de safrol. L'obtention de la cétolactone (XV) nous a permis d'accéder à la diméthylrétrodendrine (VIII) par deux voies différentes. La première, par la cycloaldolisation bien connue en présence d'acide chlorhydrique suivie d'une déshydratation et d'une hydrogénation. La seconde, non décrite dans la littérature, par cyclodéshydratation au moyen d'acide para-toluènesulfonique suivie d'une hydrogénation. La transformation de la Diméthylrétrodendrine en Galbuline (II) comporte sa réduction préalable en Diméthyllaricirésinol (X) qui pourra être hydrogéné en ce dernier, soit par l'intermédiaire d'un ditosylate dont l'hydrogénolyse au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium est bien connue, soit par réduction catalytique directe du diol. Ces deux dernières opérations concernant le passage du Diméthyllaricirésinol (X) à la Galbuline (II) sont encore en cours d'étude (*).

La possibilité de pouvoir utiliser à fond quelques-unes des techniques physico-chimiques modernes nous a beaucoup aidé en

(*) Cf. note en appendice de la page 198.

nous permettant d'arriver très rapidement à des conclusions sûres et définitives. Nos principaux outils dans ce domaine ont été la spectrographie ultraviolette et infrarouge ainsi que la résonance magnétique nucléaire. La chromatographie sur différents supports nous a été un précieux moyen de purification et de séparation de mélanges. Les mécanismes électroniques devenus déjà depuis quelques années le langage courant, mais limpide, de la chimie organique moderne ont été exploités d'une façon rationnelle. Grâce aux interprétations électroniques, des solutions quasi immédiates ont été apportées aux problèmes vagues et diffus que soulève la nature intime de certaines réactions.

Dans la rédaction, nous avons essayé d'intégrer la synthèse des lignanes dans le cadre général des études chimiques qui ont été entreprises dans ce groupe de substances naturelles. Nous avons également voulu, sur le plan biogénétique, localiser la classe des lignanes parmi celles des autres substances végétales connues. Certes, les tableaux qui ont été présentés à cet égard ne vont pas sans critiques. Le rôle physiologique croissant que jouent les lignanes dans la vie des hommes et des animaux a été suffisamment mis en relief dans ce texte où aucune lumière n'a cependant été faite sur leur rôle dans la plante.

***

Nous ne saurions terminer ces pages sans remercier infiniment le Dr E. Ritchie pour ses échantillons de Galcatine et de Galbuline naturelles ; Mlle Marie-Claire Jarreau, du Muséum, et M. Dorme, de la Faculté des Sciences de Paris, pour leurs analyses élémentaires ; Mme C. Houelle, du Laboratoire du professeur Guy, de la Faculté de Pharmacie de Paris, pour ses spectres infrarouges ; M. J. Parello, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette, pour ses spectres de Résonance Magnétique Nucléaire et M. J. Massicot, du Muséum, Chargé de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique, pour des discussions relatives aux spectres de R M N.

BIBLIOGRAPHIE

(1) H. Erdtman. — Modern Methods of Plant Analysis. Vol. III, 428. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955).
(2) K. Freudenberg. — *J. of Polymer Science*, vol. XLVIII, pp. 371-377 (1960).
(3) K. Freudenberg et G. Singh Sidhu. — *Chem. Ber., 94*, 851-862 (1961).
(4) K. Freudenberg et K. Weinges. — *Tetrahedron, 15*, 115-128 (1960).
(5) *a*) M.E. Cisney, W.L. Shilling, W.M. Hearon, D.W. Goheen. — *J. Am. Chem. Soc., 76*, 5089 (1954).
b) A.W. Schrecker et J.L. Hartwell. — *J. Am. Chem. Soc., 77*, 432 (1955).
(6) *a*) J.S. Fruton et S. Simmonds. — General Biochemistry, 2nd Ed. John Wiley and Sons Inc. (1958).
b) W. Klyne. — The Chemistry of the Steroids. Methuen and Co. Ltd. London, John Wiley and Sons Inc. (N.Y.), 1957.
(7) A.J. Birch, Barton Milligan, E. Smith et R.N. Speake. — *J. Chem. Soc.*, (1958) 4471-6.
(8) S. M. Adjangba, Mlle D. Billet, C. Mentzer. — *Bull. Soc. Chim.*, (1962) 132.
(9) G. Combes, Mlle D. Billet, C. Mentzer. — *Bull. Soc. Chim.*, (1959) 2014.
(10) F.V. Bruchhausen et H. Gerhard. — *Ber., 72* (4), 830 (1939).
(11) R.S. Cahn, C.K. Ingold et V. Prelog. — *Experientia, 12*, 81 (1956).
(12) N.K. Kochetkov et coll. — *Tetrahedron Letters, 20*, 730-34 (1961).
(13) N.S. Crossley et C. Djerassi. — *J. Chem. Soc.*, (1962) 1459-62.
(14) G. K. Hughes et E. Ritchie. — *Austr. J. Chem., 7*, 104-112 (1954).
(15) T. Gilchrist *et al.* — *J. Chem. Soc.*, (1962) 1780-86.
(16) J. G. Blears et R. Haworth. — *J. Chem. Soc.*, (1958) 1985-91.
(17) M. Beroza. — *J. Am. Chem. Soc., 78*, 5082 (1956).
(18) W.M. Hearon, W.S. Mac Gregor. — *Chem. Rev., 55*, 957 (1955).
(19) *a*) W.A. Jones, M. Beroza et E.D. Becher. — *J. Org. Chem., 27*, 3232-35 (1962).
b) R. Hansel et D. Zander. — *Arch. der Pharm., 11*, 699 (1961).
(20) *a*) H.L. Haller. — *J. Org. Chem., 7*, 185 (1942).
b) W.A. Gersdorff *et al.* — *J. Econ. Entomol., 47*, 839 (1954).
(21) *a*) M. Beroza et M.S. Schechter. — *J. Am. Chem. Soc., 78*, 1242 (1956).
b) H. Wachs. — *Science, 105*, 530 (1947).
(22) H.L. Haller *et al.* — *J. Econ. Entomol., 35*, 247 (1942).
(23) M.G. Kelly et J.L. Hartwell. — *J. Nat. Cancer Inst., 14*, 967 (1954).
(24) *a*) J.L. Hartwell et A.W. Schrecker. — *J. Am. Chem. Soc., 73*, 2909 (1951) ; *72*, 246 (1950).
b) Mme J. Polonsky, Mlle J. Moron et M.H. Pourrat. — *Bull. Soc. Chim.*, (1962) 1722.
(25) J.L. Hartwell et A.W. Schrecker. — « Progress in the Chemistry of Organic Natural Products ». Springer, Vienna, *15*, 83 (1958).
(26) J.L. Hartwell *et al.* — *J. Am. Chem. Soc., 75*, 235 (1953).
(27) A.W. Schrecker *et al.* — *J. Am. Chem. Soc., 75*, 2138 (1953).
(28) *a*) M.V. Nadkarni, J.L. Hartwell *et al.* — *J. Am. Chem. Soc., 75*, 1308 (1953).
b) W.J. Gensler *et al.* — *J. Am. Chem. Soc., 82*, 1714 (1960).
(29) C. Jack Young. — *Am. M. A. Arch. Dermatol. Syphilol., 64*, 607-10 (1951).
(30) *a*) J.L. Hartwell *et al.* — *J. Am. Chem. Soc., 72*, 246 (1950).
b) J. Leiter, J.L. Hartwell *et al.* — *J. Nat. Cancer Inst., 10*, 1273 (1950).
c) E.M. Greenspan *et al.* — *J. Nat. Cancer Inst., 10*, 1295 (1950).
(31) A.W. Schrecker *et al.* — *J. Am. Chem. Soc., 75*, 5916 (1953).
(32) *a*) E. Uricoechea. — *Liebig's Ann.*, (1854) *91*, 369.
b) W.F. Baughman, G.S. Jamieson, D.H. Brauns. — *J. Am. Chem. Soc.*, 42, 199 (1921).
(33) R. Stevenson. — Chem. and Ind. (London). (1962) 270.
(34) K. Freudenberg et coll. — *Ber., 90*, 2857 (1957).
(35) K. Freudenberg. — *Ber.*, 94, 3227-38 (1961).

(36) Ch. Tamm. — Conversion of Natural Substances by microbial Enzymes. Ang. Chemie Int. Ed. 1, 189 (1962).
(37) K. Freudenberg *et al.* — *Ber.*, *86*, 4 (1953).
(38) K. Freudenberg *et al.* — *Ber.*, *91*, 581 (1958).
(39) N. Cartwright et R.D. Haworth. — *J. Chem. Soc.*, (1944) 535.
(40) K. Freudenberg. — Sonderdruck aus *Paperi ja Puu*, 43, 630, (1961).
(41) K. Freudenberg et C.L. Chen. — *Ber.*, *93*, 2533 (1960).
(42) K. Freudenberg. — *Nature*, (1959) 1152.
(43) B. D. Davis adv. — *Enzymology*, *16*, 247 (1955).
(44) B. D. Davis. — *In* W.D. Mc Elroy and H.B. Glass : A symposium on Amino-acid Metabolism. John Hopkins Press, Baltimore (1955), 799.
(45) A. J. Birch. — *Proc. Chem. Soc.* (London), 3 (1962).
(46) H. Grisebach. — Conférence plénière au Congrès de Chimie de Bruxelles, juin 1962.
(47) F.E. Brauns. — *J. Am. Chem. Soc.*, *61*, 2124 (1939).
(48) H. Erdtman. — A. *516*, 162 (1935).
(49) A. Müller et M.V. Vajda. — *J. Org. Chem.*, *17*, 800 (1952).
(50) *a*) K. Freudenberg *et al.* — *Ber.*, *86*, 1157 (1953).
b) K. Freudenberg *et al.* — *Ber.*, *88*, 16 (1955).
(51) K. Weinges. — *Ber.*, *94*, 2522 (1961).
(52) W.J. Gensler *et al.* — *J. Am. Chem. Soc.*, *73*, 5555 (1951).
(53) R.D. Haworth et Th. Richardson. — *J. Chem. Soc.*, (1936) 348.
(54) R.D. Haworth *et al.* — *J. Chem. Soc.*, (1939) 154.
(55) *a*) R.D. Haworth *et al.* — *J. Chem. Soc.*, (1934) 1423-29.
b) R.D. Haworth *et al.* — *J. Chem. Soc.*, (1940) 1098.
(56) R.D. Haworth. — *J. Chem. Soc.*, (1938) 797 et 1985.
(57) E. Angelescu et G. Nicolau. — Laboratoire de Chimie Organique de l'Université de Bucarest (Roumanie). Congrès de Chimie de Bruxelles, juin 1962.
(58) G. Korner et L. Vanzetti. — *Atti R. Acad dei Lincei* Roma, (5), 12, 1, 122, 25 4/3 ; C. 1903, 1. 920.
(59) E.G. Percival. — *Quarterly Review* (London), *3*, 369 (1949).
(60) B.L. Vanzetti. — M. *52*, 163-68 (1929).
(61) W. Perkin. — *J. Chem. Soc.*, *47*, 271 (1885).
(62) E. Sherman et E.D. Amstutz. — *J. Am. Chem. Soc.*, *72*, 2195 (1950).
(63) *a*) R.Paul et G. Hilly. — *Bull. Soc. Chim.*, *5* (3), 2333 (1936).
b) R. Paul. — *Bull. Soc. Chim.*, 4, (5), 846 (1937) ; G. Hilly, *Ibid.*, p. 1630.
(64) M. Faidutti, J. Chopin, C. Mentzer. — *Bull. Soc Chim.*, (1961) 349.
(65) J.R. Atkinson et R.D. Haworth. — *J. Chem. Soc.*, (1938) 1684.
(66) R.E. Lutz et P.S. Bailey. — *J. Am. Chem. Soc.*, *68*, 2002 (1946).
(67) *a*) C. Mannich et P. Neumann. — Ar. *248*, 137 (1910).
b) A.I. Vogel. — Practical Organic Chemistry, Longmans (1957), 732-33.
(68) *a*) L.J. Bellamy. — « The Infra-red Spectra of Complex Molecules », Methuen and Co (London) (1958).
b) P. et D. Cagniant. — *Bull. Soc. Chim.*, (1961) 1561-67.
c) H. Lindsay, L. Briggs Colebrook *et al.* — *Anal. Chem.*, *29*, 904-11 (1957).
d) L. Herbert Hergert. — *J. Org. Chem.*, *25*, 405-13 (1960).
(69) A. Brandström. — *Acta Chem. Scandinavica*, *4*, 1315 (1950).
(70) *a*) P.C. Mitter et P.K. Paul. — *J. Ind. Chem. Soc.*, *8*, 271 (1931).
b) H. Appel, W. Baker, R. Robinson *et al.* — *J. Chem. Soc.*, (1937) 738-44.
(71) L. Knorr. — A. *293*, 74 (1896).
(72) W. H. Perkin et A. Calman. — *J. Chem. Soc.*, (1886) *49*, 166-67.
(73) *a*) R.E. Lutz. — *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 3008 (1929).
b) R.E. Lutz et R.T. Taylor. — *J. Am. Chem. Soc.*, *55*, 1593 (1933).
(74) A.P. Dunlop et F.N. Peters. — « The Furans », Reinhold Publishing Corp., (1953) 268.
(75) *a*) V. Prelog *et al* — *Helv. Chim. Acta*, *29*, 360 (1946).
b) Ruzicka et Dreiding. — *Helv. Chim. Acta*, *33*, 1325 (1950).
(76) H.R. Bolliger et P. Ulrich. — *Helv. Chim. Acta*, *35*, 93 (1952).
(77) D.Gagnaire et A. Butt. — *Bull. Soc. Chim.*, (1961) 309-317.
(78) R.E. Luiz et P.S. Bailey. — *J. Am. Chem. Soc.*, *67*, 2232 (1945).
(79) R.L. Shriner et R. Adams. — *J. Am. Chem. Soc.*, *46*, 1683 (1924).
(80) R.P. Linstead et W.E. Doering *et al.* — *J. Am. Chem. Soc.*, *64*, 1985 (1942).
(81) R.P. Linstead et P. Levine. — *J. Am. Chem. Soc.*, *64*, 2022 (1942).
(82) W. Karrer. — « Konstitution und Vorkommen der Organischer Pfanzenstoffe », Birkhaüser Verlag, Basel (1958).
(83) C. Mentzer, Dat-Xuong, D. Molho. — *Bull. Soc. Chim.*, (1948) 263-68.
C. Mentzer, D. Billet. — *Bull. Soc. Chim.*, (1948) 835.

(84) *a*) J. Herzig, F. Schiff. — M. *18*, 714 (1897).
b) G. Schroeter, L. Lichtenstadt, D. Irinen. — *Ber.*, *51*, 1587 (1918).
c) R. D. Haworth et C. R. Mavin. — *J. Chem. Soc.*, (1932) 1125 et 1485.
(85) W.L. Gensler, J.E. Stouffer. — *J. Org. Chem.*, *23*, 909 (1958).
(86) D.C. Ayres, R.C. Denney. — *J. Chem. Soc.*, (1961) 4506.
(87) W.J. Gensler, C.M. Samour, S.Y. Wang, F. Johnson. — *J. Am. Chem. Soc.*, *82*, 1714 (1960).
(88) C. Mannich et Jacobson. — *Ar.*, *248*, 151-52 et 166 (1910) ; *Ber.*, *43*, 193 (1910).
(89) M.G. Darzens. — *C.R. Acad. Sci.*, *150*, 707 (1910).
(90 R.C. Gore, E.S. Waight. — « Determination of Organic Structures by physical Methods », Academic Press Inc. Publishers, N.Y. (1955) (Edited by E.A. Braude et F.C. Nachod), p. 202-203.
(91) J. Coillard et C. Mentzer. — *Bull. Soc. Chim.*, (1953), (5) 20, 168-72.
(92) A.L. Wilds. — Org. Reactions (Edited by R. Adams), Vol. III, 178 ; John Wiley and Sons Inc., N.Y.
(93) *a*) C.A. Bishoff et E. Voit. — *Ber.*, *23*, 631 (1890) ; *Ann. Chem. Pharm.*, *214*, 44.
b) W.A. Bone et W.H. Perkin. — *J. Chem. Soc.*, *69*, 253 (1896).
(94) G. Schroeter *et al.* — *Ber.*, *51*, 1587-1613 (1918).
(95) Ruzicka, Jeger *et al.* — *Helv. Chim. Acta.*, *33*, 672, 711, 1050 (1950).
(96) Fourneau et Tiffeneau. — *C.R. Acad. Sci.*, 141, 663 (1905).
(97) R. Hansel et coll. — *Arch. Pharm.*, *11*, 699 (1961).
(98) Tarbell et Weaver. — *J. Am. Chem. Soc.*, *62*, 2747 (1940).
(99) J.B. Bredenberg et J.N. Shoolery. — *Tetrahedron Letters*, *9*, 285 (1961).
(100) W.H. Perkin et V.M. Trikojus. — *J. Chem. Soc.*, (1927) 1663-66.
(101) R.F. Nystrom et W.G. Brown. — *J. Am. Chem. Soc.*, *69*, 2548 (1947).
(102) R.M. Dodson et D. Muir. — *J. Am. Chem. Soc.*, *80*, 5004 (1958) ; *83*, 4627 (1961).
(103) M-M. Janot, X. Lusinchi et R. Goutarel. — *Bull. Soc. Chim.*, (1961) 2109-13.
(104) F. Dallacker et R. Binsack. — *Monatsch.*, 92, 492-93 (1961).
(105) G. Barger. — *J. Chem. Soc.*, *93*, 567 (1908).
(106) *a*) A.I. Vogel. — Practical Organic Chemistry. 3rd Ed. Longmans (1956), 386.
b) V. Anwers, B. Ottens. — *Ber.*, *57*, 442.
(107) *a*) Luff, Perkin et Robinson. — *J. Chem. Soc.*, *97*, 1138 (1910).
b) Fourneau et Tiffeneau. — *C.R. Acad. Sci.*, *141*, 662 (1905).
(108) *a*) R.D. Haworth et G. Sheldrick. — *J. Chem. Soc.*, (1935) 636.
b) G.N. Walker. — *J. Am. Chem. Soc.*, *75*, 3393 (1953).

Printed in France. Achevé d'imprimer le 6 Mai 1965

Pierre ANDRÉ, Imp., 244, boulevard Raspail, Paris (14e)
Dépôt légal : 2e trimestre 1965.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

RÉACTIONS TRANSANNULAIRES : FAITS EXPÉRIMENTAUX ET INTERPRÉTATIONS

Vu et approuvé :

Paris, le 26 mars 1963
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE